

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA



Estudo dos doentes com Sarcoma de Kaposi após a introdução da terapêutica
HAART nos últimos 19 anos no Hospital de Santa Maria - Lisboa (1994-2012)

Juliana Miglio Bensabat Junger

Curso de Mestrado em Doenças Infeciosas Emergentes

Lisboa, 2013

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA



Estudo dos doentes com Sarcoma de Kaposi após a introdução da terapêutica
HAART nos últimos 19 anos no Hospital de Santa Maria - Lisboa (1994-2012)

Juliana Miglio Bensabat Junger

Orientador: Professor Doutor João Borges da Costa, FML

Co-orientadora: Professora Doutora Emília Valadas, FML

Todas as afirmações contidas neste
trabalho são da exclusiva
responsabilidade do candidato, não
cabendo à Faculdade de Medicina da
Universidade de Lisboa qualquer
responsabilidade.

Curso de Mestrado em Doenças Infecciosas Emergentes

Lisboa, 2013

A impressão desta dissertação foi aprovada em reunião do conselho científico em 21 de Maio de 2013.

RESUMO

O Sarcoma de Kaposi é um tumor vascular de baixa malignidade que atinge principalmente a pele, causado por HHV-8. O HHV-8 encontra-se distribuído em todo o mundo, sendo endémico em alguns países africanos. As suas vias de transmissão ainda não estão bem estabelecidas, mas a transmissão através da saliva parece ter um papel importante na sua disseminação. O Sarcoma de Kaposi apresenta quatro formas de acordo com a epidemiologia, a clássica, endémica africana, iatrogénica e associada à SIDA/VIH. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil epidemiológico dos doentes com SK no Hospital de Santa Maria em Lisboa e comparar os dados à literatura existente. Para isso, foram colhidos dados dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico histológico de Sarcoma de Kaposi entre os anos de 1994 e 2012. A forma do tumor com mais casos na população estudada foi a associada à SIDA/VIH, seguida das formas clássica, iatrogénica e endémica africana. Foi observado aumento progressivo do número de casos nos últimos anos em todas as formas epidemiológicas. A imunossupressão parece ter sido um dos principais fatores associados à doença nos doentes com infeção por VIH e os tratamentos que melhoraram a imunidade dos doentes, independente da forma epidemiológica, foram os que obtiveram melhores resultados em relação à estabilização ou cura das lesões.

Palavras-chave: kaposi, sarcoma, vascular, HHV-8, VIH

ABSTRACT

Kaposi's Sarcoma is a low-grade malignant tumor of vascular origin that affects primarily the skin. It is caused by HHV-8. HHV-8 can be found in all continents, but is endemic in some African countries. Its transmission routes are not yet well established, but it seems that transmission through saliva plays an important role in its dissemination. Kaposi's Sarcoma has four epidemiological variants, classic, African endemic, iatrogenic and AIDS/HIV associated. The objective of this study was to analyze the epidemiological data of Hospital Santa Maria's patients and compare it with the literature. In order to do that, clinical data were collected from all the individuals with histologically confirmed diagnosis of Kaposi's Sarcoma between the years of 1994 and 2012. Most cases in the study corresponded to the AIDS/HIV associated variant, followed by the classical, iatrogenic and African endemic variants. In all variants, the number of cases progressively increased over the years in the population of the study. Immunossuppression seems to have been the most important factor associated with the AIDS/HIV associated variant and the treatments that improved host immunity were the ones with the best outcomes when it came to lesion stabilization or cure.

Key-words: kaposi, sarcoma, vascular, HHV-8, HIV

ÍNDICE

Introdução.....	8
Objetivos.....	39
Materiais e Métodos.....	40
Resultados.....	44
Discussão.....	73
Conclusões.....	85
Anexos.....	86
Referências bibliográficas.....	103

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. João Borges da Costa, pela sua eterna disponibilidade, interesse, paciência e por ter participado em todas as etapas da elaboração desta tese. Sem ele certamente seria bem mais complicado.

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Emília Valadas, não só pela participação na elaboração da minha tese como também às aulas ministradas durante a primeira fase deste mestrado e à sua organização. Já por isso seria difícil esquecê-la.

Aos chefes dos serviços da Dermatologia, Infeciologia, Oncologia e Nefrologia pela colaboração prestada relativamente ao acesso aos processos clínicos dos doentes e por atenderem sempre com a maior prontidão às solicitações do meu orientador.

Ao Prof. Dr. Luís Soares de Almeida, por disponibilizar as fotos e pelo mais importante: os diagnósticos que permitiram selecionar os doentes para este estudo.

À minha família e aos meus amigos, que mesmo longe estão sempre pertinho de mim, me enchendo de força e me dando ânimo para continuar a andar com equilíbrio no caminho que escolhi.

INTRODUÇÃO

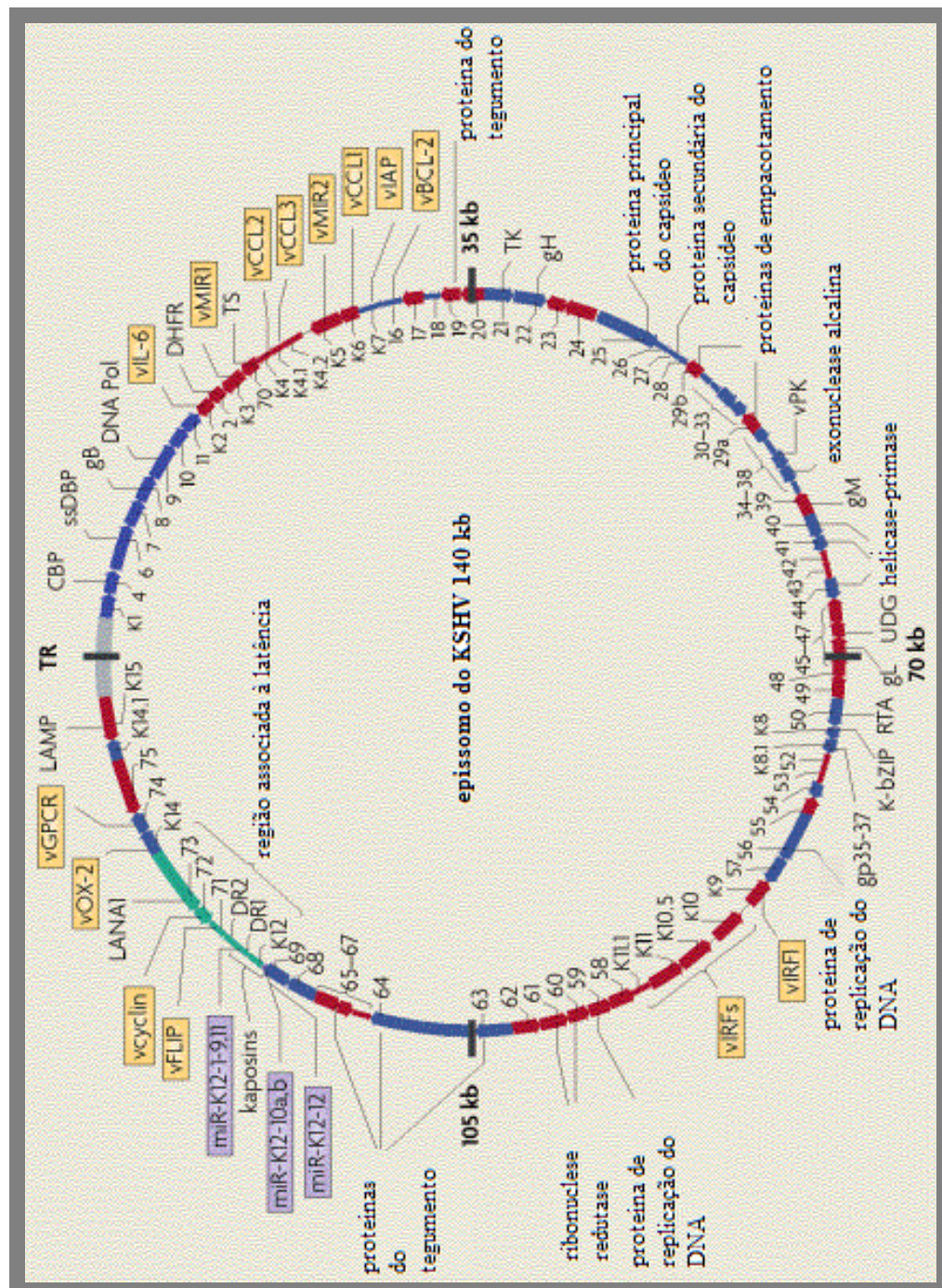
O sarcoma de Kaposi (SK) foi inicialmente descrito em 1872 por Moritz Kaposi como um sarcoma cutâneo pigmentado idiopático¹. É um tumor vascular de baixo potencial maligno que se manifesta mais comumente através de lesões cutâneas e eventualmente nas mucosas, que também pode atingir órgãos internos². No início da década de 1980, com o surgimento e disseminação da infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (VIH), foram observados inúmeros casos de SK, principalmente em homens que praticavam relações sexuais com outros homens (HSH) e menos comumente em usuários de drogas endovenosas e mulheres infectadas por VIH. A epidemiologia do SK associado à infecção por VIH apontava para um agente infeccioso com transmissão independente deste último e em 1994 foram isoladas sequências genéticas de herpesvírus de fragmentos de biopsia de um doente com SK e SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida). Foi então descoberto o vírus associado à doença, denominado herpes vírus humano 8 (HHV-8) ou herpesvírus associado ao SK (KSHV, do inglês, *Kaposi Sarcoma associated Herpesvirus*)³, que posteriormente foi também associado às outras formas de SK⁴.

O HHV-8 pertence à Família Herpesviridae, Subfamília Gammaherpesvirinae. Os vírus dessa família são caracterizados por possuírem DNA como material genético e envelope; podem infectar várias espécies de hospedeiros e provocar infecção durante toda a vida. A síntese do material genético destes vírus ocorre no núcleo da célula e a produção dos vírions infectantes está associada à destruição celular. Os herpesvírus possuem genomas grandes e complexos e muito frequentemente possuem genes do hospedeiro incorporados, o que permite a estes vírus modular a resposta imune do hospedeiro e continuarem a existir apesar desta. Esta é uma

característica de todas as infecções causadas por hespervírus no hospedeiro natural, conhecida como latência. A Subfamília Gammaherpesvirinae caracteriza-se pela infecção *in vivo* e *in vitro* de células linfoblastóides e apresenta dois gêneros, os linfocriptovírus (γ 1-herpesvírus) e os radinovírus (γ 2-herpesvírus), gênero do HHV-8⁵. Os γ -herpesvírus apresentam tropismo pelos linfócitos B e têm habilidade para estimular a proliferação de células infectadas do hospedeiro e levar ao desenvolvimento de neoplasias, pois como já mencionado, são capazes de incorporar genes do hospedeiro no seu genoma, genes esses que levam à produção de proteínas que podem participar na replicação, sobrevivência e na capacidade transformativa do vírus⁶. O vírus HHV-8 produz várias proteínas diferentes, algumas das quais podem interferir no ciclo celular normal como a ciclina, que possui atividade quinase e que possibilita a inativação de proteínas supressoras de tumor da célula do hospedeiro, sendo desta forma capaz de induzir à formação de tumores. O vírus também pode produzir proteínas que funcionem de forma semelhante a proteínas humanas, como o interferão, que inibe a expressão dos complexos de histocompatibilidade classe I responsáveis pela apresentação de antígenos e consegue desta forma evitar o reconhecimento do sistema imune e a consequente formação de anticorpos⁷ (Figura 1 e Tabela 1). Os membros da Família Herpesviridae são programados para duas fases de transcrição: latência e reativação lítica. A fase de latência é um exemplo de estratégia de evasão passiva do sistema imune, quando uma quantidade mínima de produtos genéticos é expressada, reduzindo desta forma o número de antígenos que podem ser apresentados ao sistema imune e evocar uma resposta. A reativação é a reentrada para a replicação lítica produtiva a partir da fase de latência. Durante a replicação lítica, quando a maior parte das proteínas virais é expressada e estão consequentemente suscetíveis à vigilância imunológica, estratégias ativas de evasão são necessárias⁸. Para isso, o HHV-8 é capaz de suplantear as estratégias celulares existentes contra as infecções virais,

incluindo o controle do ciclo celular, apoptose e a imunidade mediada por célula através da produção das várias proteínas mencionadas acima. O genoma do HHV-8 é mantido em células B infectadas na fase de latência sob a forma de círculos monoméricos, extracromossômicos e epissômicos e após a indução pode ser visto como formas genômicas lineares distribuídas de forma seletiva; a primeira é encontrada nas lesões de SK e a segunda pode ser vista em linfócitos periféricos de doentes com SK. Além do seu papel no SK, o HHV-8 também está associado como fator causal do linfoma de efusão primária e de vários casos da doença multicêntrica de Castleman⁷.

Figura 1.



Estrutura do material genético do HHV-8⁹.

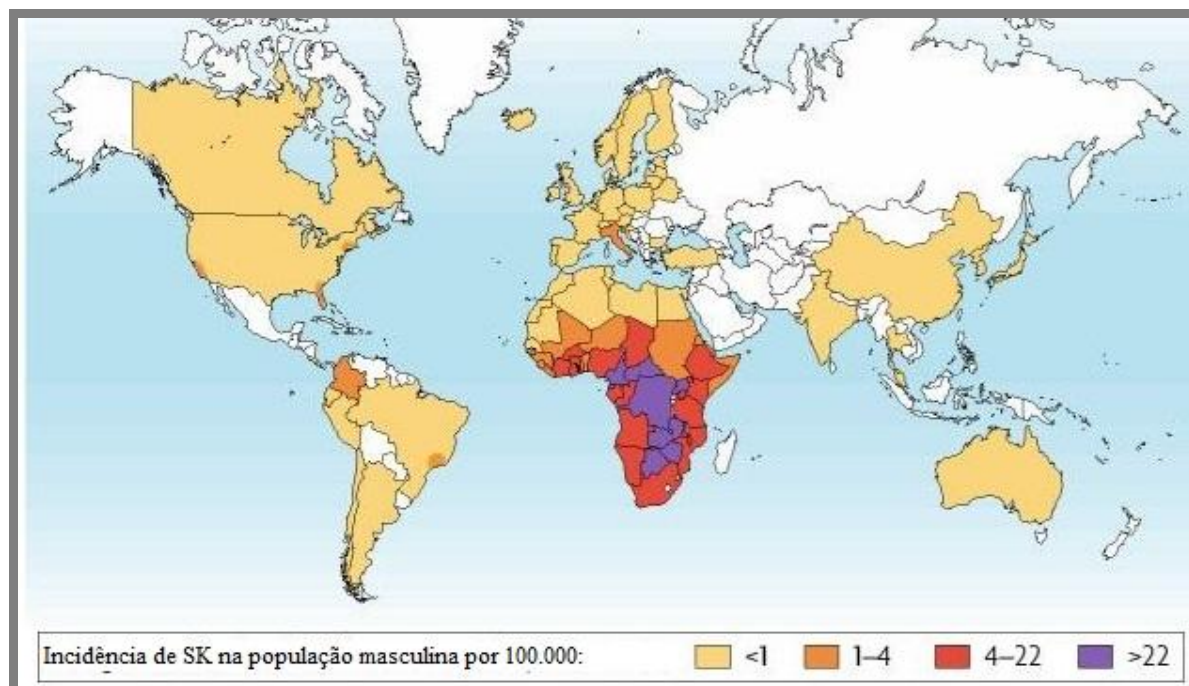
Tabela 1. Genes do HHV-8, as proteínas por eles codificadas e suas funções^{8,10}.

Proteína do KSHV	Gene do KSHV	Homólogo celular	Função
vmyc	ORF72	ciclina tipo D	interage com o CDK6 para inativar o gene do retinoblastoma por fosforilação e desta forma mediar a transição da fase G1 para a fase S nos fibroblastos quiescentes (o que dá início à divisão celular)
vFLIP	K13 (ORF71)	FLIP	é um homólogo do inibidor da apoptose celular; inibe a apoptose celular mediada pelo CD95L e pelo TNF
LANA	ORF73	–	localizada nos corpos nucleares associados à heterocromatina que contém os genomas do epissomo vírico, aparentemente envolvida na propagação dos epissomos víricos; inibe a função do p53
proteína K1	ORF K1	ITAM	proteína de membrana que estimula a diminuição da expressão dos receptores dos linfócitos B
vGPCR	ORF74	receptor de IL-8	induz a expressão de fatores de crescimento angiogênicos, inclusive do VEGF
vIRF-1, vIRF-2, vIRF-3, vIRF-4	K9, K11.1/K11 K10.6/K10.5, K10.1/K10	fatores de regulação do interferão	inibe a sinalização celular induzida pelo interferão e a expressão de MHC tipo I
Kaposin B	ORF K12	–	aumenta a estabilidade dos RNA mensageiros do vírus
vIL-6	ORF K2	IL-6	estimula o crescimento celular, em especial das células presentes nas lesões de SK
vBcl-2	ORF 16	Bcl-2	inibe a apoptose celular
vMIP-I, vMIP-II, vMIP-III	ORF K6, ORF K4, ORF K4.1	quimiocinas	induzem a angiogênese e a quimiotaxia, possibilitando a evasão vírica da resposta imune do hospedeiro
K15	ORF K15	–	sinalização para receptor de células B
RTA	ORF 50	–	inibição do IRF-7
ORF 45	ORF 45	–	inibição do IRF-7
KCP	ORF 45	–	inibe a apoptose celular

Abreviações: vmyc, ciclina vírica; ORF, gene localizado em uma porção de leitura aberta do KSHV; CDK6, quinase dependente de ciclina; vFLIP, homólogo vírico do inibidor da apoptose dependente do FLICE; CD95L, ligante do CD95 para a indução da apoptose celular; TNF, fator de necrose tumoral; LANA, antígeno nuclear associado à fase de latência vírica; p53, gene que codifica a proteína homólogo, responsável pela supressão de tumor; vGPCR, receptor acoplado à proteína G do vírus; IL-8, interleucina 8; VEGF, fator de crescimento vascular do endotélio; vIRF, homólogo vírico do fator de regulação do interferão; MHC, complexo de histocompatibilidade maior do tipo I; vIL-6, homólogo vírico da interleucina 6; vBcl-2, homólogo vírico do Bcl-2, proteína reguladora da apoptose celular; vMIP, homólogo vírico da proteína inibidora de macrófagos; RTA, proteína responsável pela ativação de genes da fase lítica; KCP, proteína semelhante às proteínas kielin/cordin.

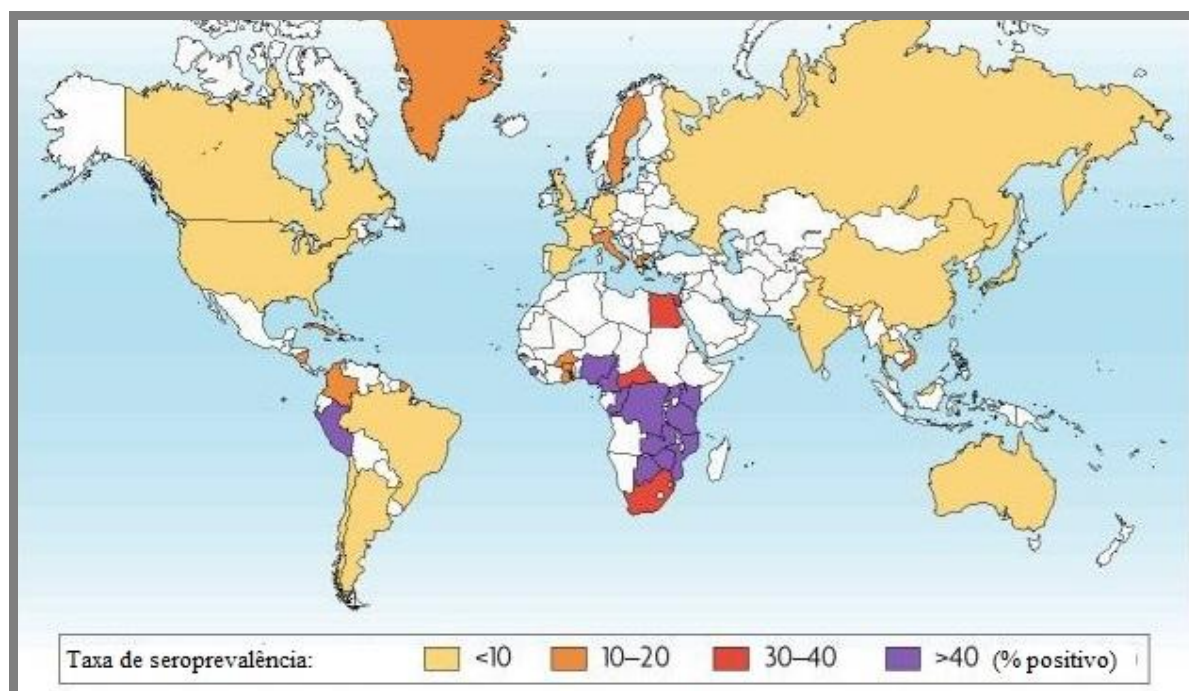
Ao contrário dos outros herpesvírus, o HHV-8 não parece ser largamente distribuído em todas as populações (Figura 2A e B). Um gene do vírus que codifica uma glicoproteína de membrana expressada durante a fase de replicação lítica (ORF K1) evoluiu em cinco subtipos distintos (A, B, C, D, E), subtipos estes que podem produzir proteínas com até 40% de variação entre eles. A evolução do ORF K1 foi feita por uma pressão seletiva desconhecida, como mostra a alta taxa de substituições sinônimas (mudança de bases no DNA que codifica o mesmo aminoácido que o original) e não-sinônimas (mudança de bases no DNA que codifica aminoácido quimicamente diferente do original) encontrada em estudos genéticos. O subtipo B predomina na África, enquanto os subtipos A e C estão presentes em todas as partes da Europa, EUA e também em África. O subtipo D foi encontrado em indivíduos provenientes das ilhas do Pacífico. O subtipo E foi o último a ser descrito e é encontrado em indígenas da América do Sul^{5,10,11}. Os subtipos A e C são filogeneticamente mais próximos, enquanto o B é o mais distante¹¹ (Figura 3). Os subtipos tendem a se aglomerar nos espaços geográficos descritos, porém aparentemente não há diferença em relação às manifestações clínicas nas doenças por eles induzidas. O HHV-8 está presente há muito tempo na população humana e a sua evolução genética que levou ao aparecimento desses subtipos aconteceu provavelmente há cerca de 35.000 a 60.000 anos atrás, associada aos padrões de migração humana na era Paleolítica. O padrão da variabilidade do ORF K1 indica que esses subtipos tenham evoluído junto com populações individuais, seguida de uma disseminação mais recente em populações de alto risco como os HSH⁵.

Figura 2A.



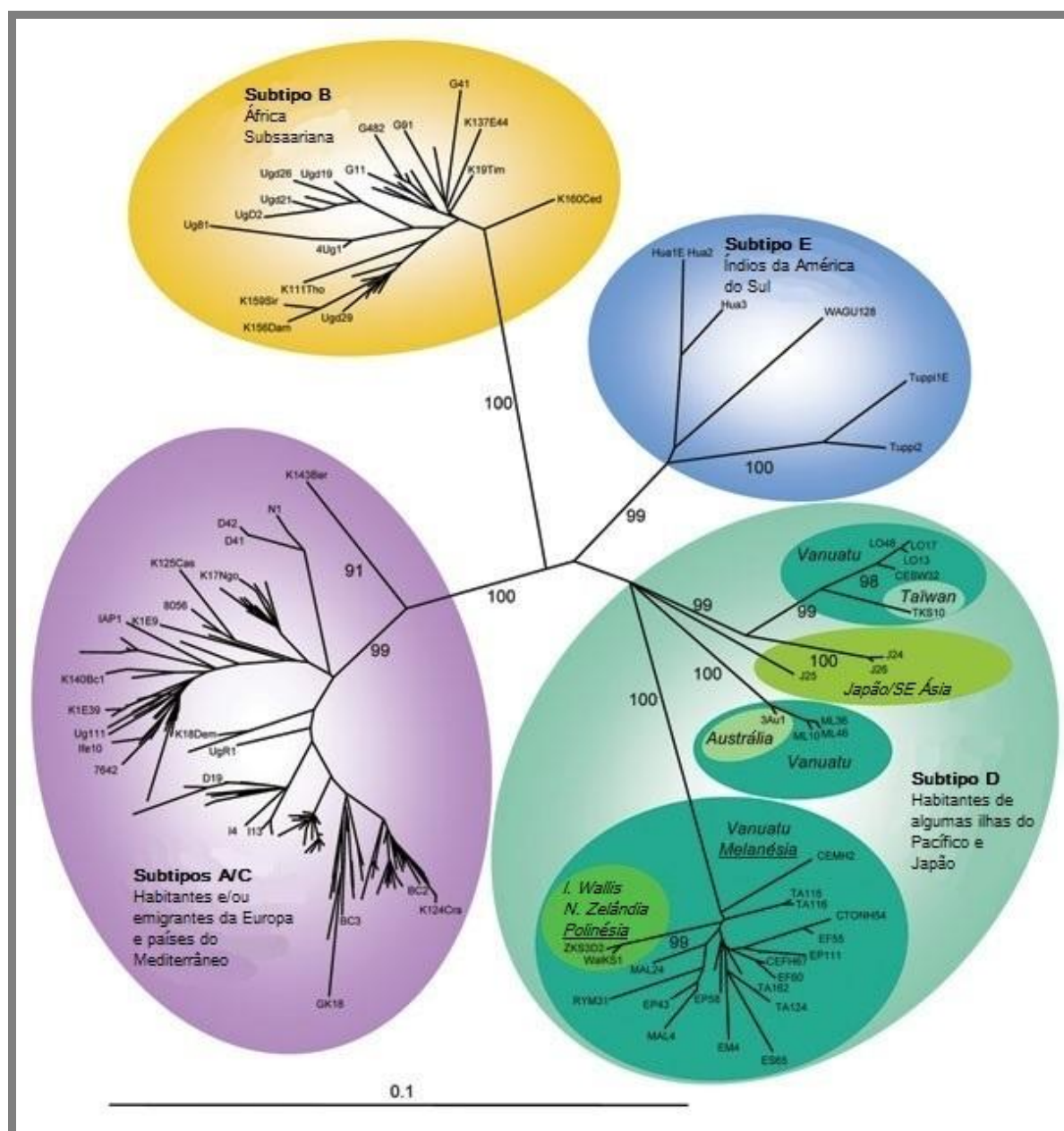
Prevalência geográfica do SK⁹.

Figura 2B.



Seroprevalência do HHV-8⁹.

Figura 3.



Subtipos do HHV-8 e regiões geográficas¹².

O DNA do HHV-8 pode ser detetado através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) em aproximadamente 10-20% dos indivíduos infectados por HHV-8, mas a proporção é maior naqueles com a doença ativa e aumenta proporcionalmente à gravidade do tumor^{10,13}. A técnica de PCR, no entanto, é muito pouco sensível e depende bastante das condições de preparo do material utilizado, tornando-a pouco confiável quando se vai avaliar a prevalência da infecção¹⁰. Muitos indivíduos infectados, porém assintomáticos, não têm DNA do HHV-8 detetável no sangue periférico, o que torna a serologia um método mais confiável para a identificação da infecção por este vírus¹⁴. A detecção da infecção por HHV-8 se baseia no encontro de anticorpos contra antígenos líticos e/ou latentes e varia bastante entre os testes usados em diferentes estudos de seroprevalência. A maior parte dos ensaios é baseada na imunofluorescência indireta (IFA) e utiliza linhagens celulares de linfomas de células B infectadas por HHV-8 como fonte de antígeno ou então baseados na técnica de ELISA com proteínas ou peptídeos imunogênicos recombinantes de HHV-8. O desempenho desses ensaios pode ser muito variável, e isso pode ser responsável pelas diferenças na seroprevalência encontradas entre diversos estudos^{6,7}. Os antígenos pesquisados são o antígeno nuclear associado à latência (LANA, codificado pelo ORF73), duas proteínas estruturais recombinantes do capsídeo viral (vp19, codificada pelo ORF65) e do envelope (gp35/37, codificada pelo ORF8.1). A prevalência destes antígenos é relativamente consistente, apesar de nem todos os indivíduos infectados pelo HHV-8 produzirem anticorpos a todos os três antígenos. Indivíduos com anticorpos contra somente um antígeno são comuns entre doadores de sangue vindos de países não endêmicos para o HHV-8. A sensibilidade dos ensaios de antígenos recombinantes e latentes é geralmente em torno de 80-95%. Na América do Norte e no norte e oeste da Europa a seroprevalência do HHV-8 na população adulta em geral ou em doadores de sangue varia entre 0 a 8%. Por outro

lado, a seroprevalência deste vírus é alta na população adulta geral de regiões do Brasil, Guiana Francesa, Mediterrâneo (principalmente em países como Itália e Grécia) e África central e sul, onde varia entre 10% a mais de 80%. Essas regiões são consideradas endêmicas para o HHV-8. Países da África central, como a República do Congo, Uganda e Zambia, apresentam a maior taxa de infecção do mundo. Dessa forma, a seroprevalência do HHV-8 está próxima da distribuição observada de SK, com a maior taxa de infecção nas áreas geográficas onde as formas clássica e endêmica da doença são mais comuns^{6,7,10}.

A história natural do HHV-8 e suas vias de transmissão ainda não são muito bem compreendidas. As vias de transmissão podem variar de acordo com a prevalência do HHV-8 na população geral. A transmissão não-sexual do HHV-8 pode ser importante naqueles países onde a prevalência do vírus é alta e com relatos de infecção em crianças¹⁵. A seropositividade aumenta com a idade e forma linear até cerca dos 50 anos, sendo muito baixa em crianças até os dois anos de idade, o que pode indicar a transmissão não através da amamentação, mas através do contato interpessoal e através de fómites^{10,16}. O encontro do DNA do HHV-8 em indivíduos provenientes de famílias numerosas, particularmente em pessoas em contato próximo com crianças menores durante a infância sugere um papel para o momento da infecção inicial e risco para alta carga viral do HHV-8 na idade adulta¹⁶. Existe correlação entre o estado serológico de crianças pequenas e suas mães, assim como entre outros parentes adultos que vivam na mesma residência. Esses dados sugerem que o contato próximo e a exposição à saliva são importantes para a transmissão do HHV-8^{16,17}. A presença do DNA do HHV-8 é observada de forma frequente e intermitente na saliva de indivíduos infectados com e sem manifestações clínicas da infecção por HHV-8, independente da associação com a infecção por VIH e do estado imunitário^{18,19}. Em países com baixa a média prevalência, a transmissão sexual, pelo menos entre HSH, pode ser predominante¹⁵. A transmissão

heterossexual ainda não está bem esclarecida e é ainda contraditória, alguns dados apontam para uma maior prevalência entre indivíduos que apresentem outra infecção sexualmente transmissível (IST), mas não existe nenhuma associação evidente até o momento^{10,15}. O HHV-8 é detetável no sangue periférico de indivíduos infetados, sugerindo que a sua transmissão através de sangue ou produtos derivados do sangue seja possível. O encontro de casos de infecção por HHV-8 após transfusão sanguínea é raro, mas já foi reportado^{20,21}. A transmissão do HHV-8 através da transplantação de órgãos sólidos é preocupante, uma vez que os indivíduos recetores de órgãos vão necessitar de terapia imunossupressora a fim de evitar a rejeição pelo sistema imune. O HHV-8 pode surgir nos recetores de órgãos proveniente de dadores infetados ou então através da sua reativação em recetores previamente infetados. O uso de substâncias ilícitas injetáveis também possui dados controversos em relação à possibilidade de transmissão do HHV-8, sem informações relevantes até o presente momento²⁰.

A histopatologia das lesões de SK é caracterizada pela proliferação de células fusiformes, geralmente em um padrão unidirecional, neoangiogénese, inflamação com fibrose, eritrócitos extravasados e depósito de hemossiderina. Diferencia-se da maior parte dos processos proliferativos oncológicos pelo fato de apresentar uma grande diversidade de células nas lesões, contrariamente ao crescimento clonal de um só tipo celular, embora eventualmente possam existir algumas atipias celulares^{2,22,23}. As lesões de SK apresentam, além das células constituintes do infiltrado inflamatório, células fusiformes em proliferação, células endoteliais ativadas, fibroblastos e células musculares lisas. A presença do HHV-8 já foi demonstrada em células fusiformes e endoteliais nas lesões de SK, assim como também em células epiteliais do ducto écrino e em células fusiformes e epiteliais que formam a parede dos vasos sanguíneos dentro e ao redor das lesões. O HHV-8, quando infeta as células epiteliais, é capaz de

expressar os genes responsáveis pela indução das fases replicativas e com isso produzir e liberar vírions maduros *in vitro*. A infecção das células epiteliais por HHV-8 pode provocar alterações na sua morfologia, que se torna semelhante à das células fusiformes, e também alterações nas suas funções, como aquisição da capacidade de crescimento celular independente das proteínas de ancoragem e alterações na produção de citocinas⁴. Além das características já descritas, outro possível efeito da infecção por HHV-8 é a diminuição do número de células dendríticas circulantes em doentes com esta infecção, diminuição esta diretamente proporcional à gravidade da doença (ou seja, quanto mais grave a doença, menor o número de células dendríticas circulantes)²⁴.

Foram descritos três estádios progressivos na evolução clínica do SK: mácula, placa e nódulo. O estágio em mácula se manifesta como máculas rosadas a violáceas ou acastanhadas na superfície cutânea e/ou mucosa e é caracterizado por neoangiogênese marcada, com a formação de múltiplos vasos de parede fina e um infiltrado pluricelular na derme à histopatologia. Observa-se anastomose entre os vasos sanguíneos pré-existentes e os neoformados, com a protrusão dos vasos nativos em direção aos novos, o que dá origem ao sinal do promontório, patognomônico do SK (Figura 4 e 5). No estágio de placa podem ser vistas ainda máculas e pápulas isoladas, que acabam por confluir e formar as placas; exibe as mesmas características histopatológicas que as máculas só que de forma mais intensa, mas com mais variação celular e eventual extensão ao tecido celular subcutâneo (Figura 6). A proliferação contínua das células fusiformes leva à formação de nódulos. Nos estádios nodular e tumoral do SK, podemos encontrar atipia nuclear com mitoses atípicas em alguns casos e em pequena quantidade, vasos irregulares circundados por células tumorais e a presença de siderófagos^{2,22,23} (Figura 7 e 8). Essas são as apresentações mais frequentemente encontradas, embora o SK possa apresentar inúmeras outras apresentações clínicas e/ou

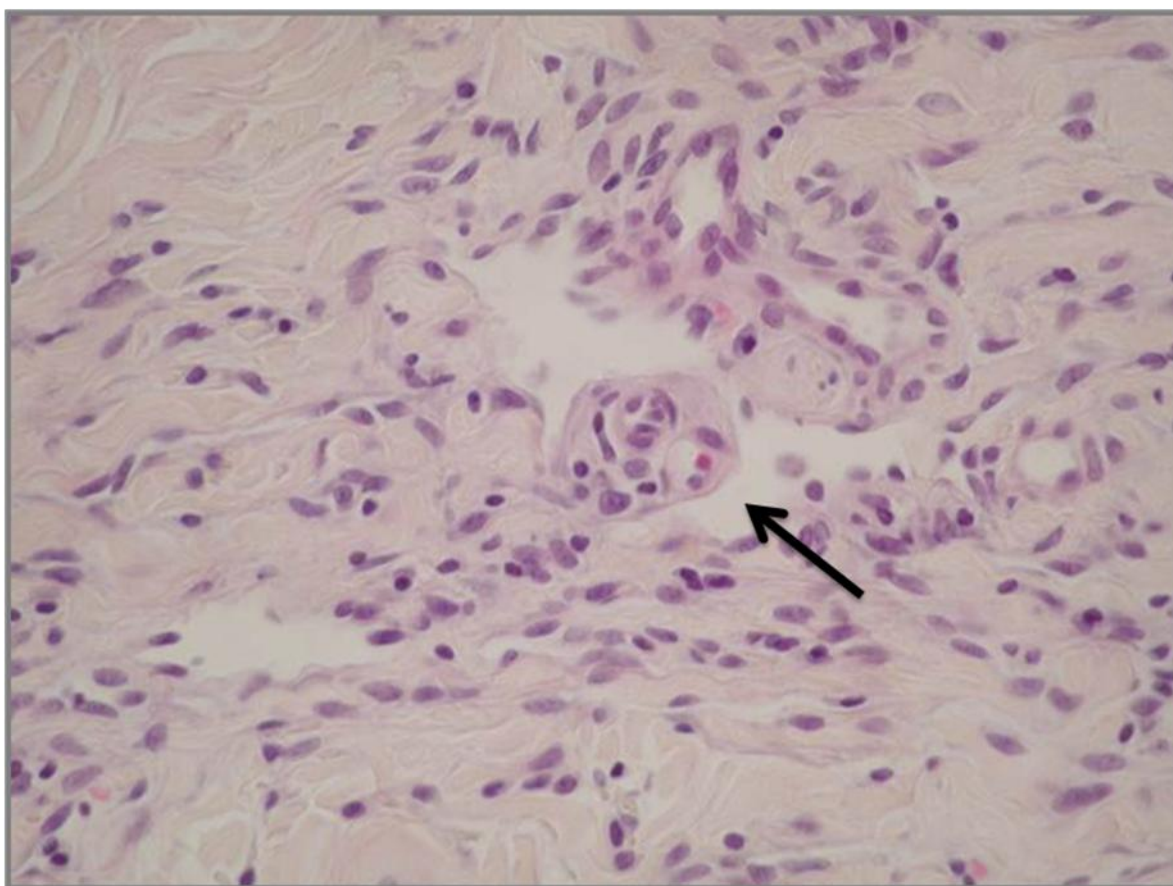
histopatológicas mais incomuns, como o anaplásico, bolhoso, telangiectásico, queloidiano, entre outros (Figura 9), que podem dificultar o diagnóstico e consequentemente o tratamento adequado deste tumor². O diagnóstico definitivo de SK é dado pela histologia, mas técnicas como a dermatoscopia também podem auxiliar no diagnóstico da doença. À dermatoscopia, a principal característica observada é a coloração, que vai de azulada a avermelhada na maioria das lesões (Figura 10), mas outras características como a presença de áreas multicoloridas (padrão do arco-íris), escamas na superfície da lesão e o encontro de pequenos glóbulos castanhos também podem estar presentes²⁵. A presença do HHV-8 nas células infectadas pode ser demonstrada através da técnica de imunohistoquímica²⁶ (Figura 11).

Figura 4.



Lesão única em mácula de SK em um doente com infecção por VIH. Fotografia de um dos doentes incluídos neste estudo.

Figura 5.



Histopatologia do SK com o sinal do promontório (seta). Fotografia de um dos doentes incluídos neste estudo.

Figura 6.



Lesão em placa de SK nos membros inferiores de doente com infecção por VIH (apresentação mais frequente). Fotografia de um dos doentes incluídos neste estudo. Fotografia de um dos doentes incluídos neste estudo.

Figura 7.



Lesão nodular de SK (seta) em doente com a forma endémica africana da doença. Fotografia de um dos doentes incluídos neste estudo.

Figura 8.



Lesões nodulares no membro inferior de doente transplantado renal previamente tratado com radioterapia no mesmo local para lesões de SK (recidiva). Fotografia de um dos doentes incluídos neste estudo.

Figura 9.



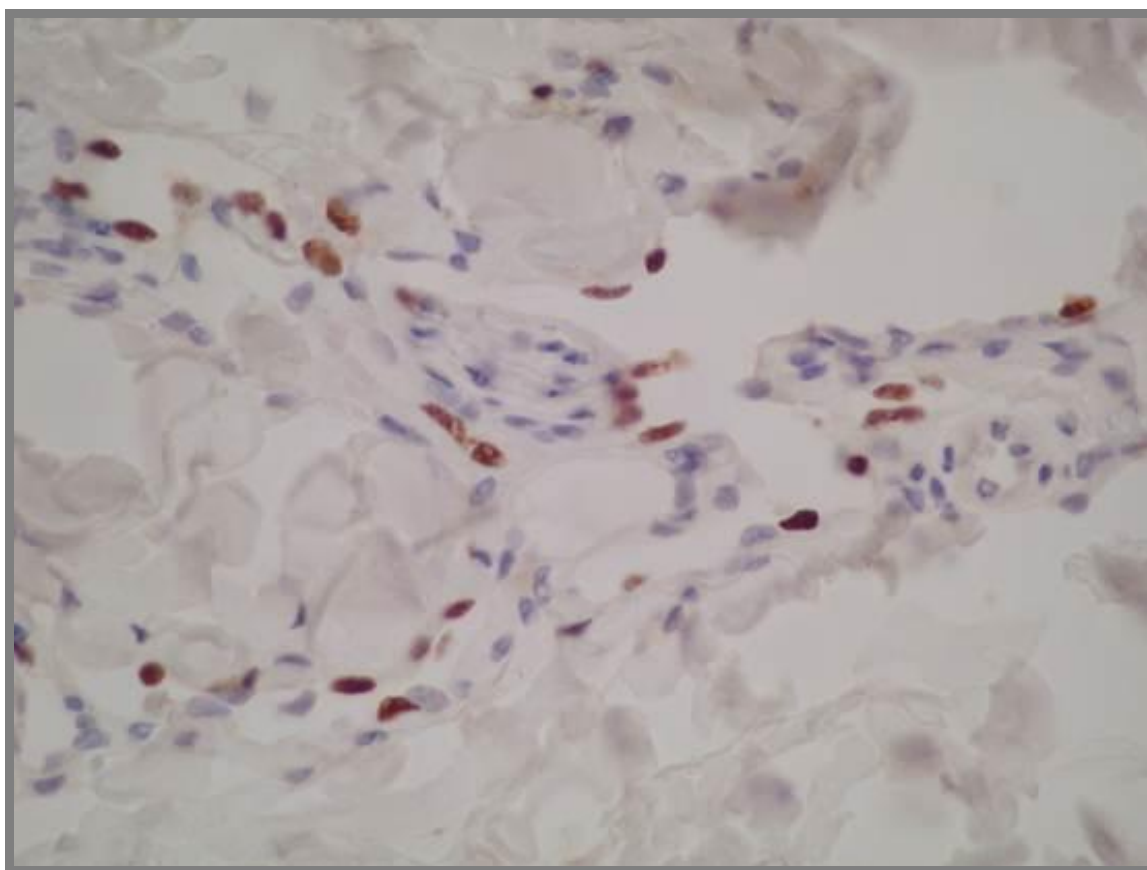
Apresentação atípica acantonada à região pré-esternal e mamária, seguindo as linhas de Blaschko da pele, em doente transplantada renal. Fotografia de um dos doentes incluídos neste estudo.

Figura 10.



Dermatoscopia de lesão de SK, evidenciando a coloração avermelhada característica da doença. Fotografia de um dos doentes incluídos neste estudo.

Figura 11.



Imunomarcação das células endoteliais infetadas por HHV-8. Fotografia de um dos doentes incluídos neste estudo.

Além da pele e das mucosas, que são os locais mais comumente atingidos pelo SK, também pode haver acometimento dos gânglios linfáticos e órgãos internos, especialmente o pulmão e o trato gastrointestinal. Em relação a este último, apresentações peculiares foram descritas no apêndice, reto e mesentério. Mais raramente, o SK pode atingir o sistema musculoesquelético, sistema nervoso (periférico e central), laringe, olhos, ouvidos, glândulas salivares, adrenais, tireóide, coração, entre outros²⁷.

De acordo com a epidemiologia, pode ser classificado em quatro grupos distintos: SK clássico, SK endêmico africano, SK iatrogénico/associado a transplante e o SK associado ao VIH/ SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida)¹. O espectro morfológico usual do SK é a progressão de mácula para placa e de placa para nódulo e é comum aos quatro grupos, que também partilham as mesmas características histológicas já descritas^{2,23}.

O SK clássico, esporádico ou mediterrânico afeta principalmente homens idosos de origem mediterrânica, do leste europeu e judeus, sem manifestações clínicas de imunossupressão²⁸, com evolução crónica e indolente. É mais comum em homens do que em mulheres, com uma proporção que pode chegar até 15 homens para uma mulher. Os locais mais frequentes para as lesões são as mãos e os pés e linfedema pode preceder ou acompanhar o surgimento de lesões visíveis^{1,28}. Tipicamente apresenta-se como máculas vermelho-azuladas a violeta de crescimento lento, que podem evoluir para grandes placas ou transformar-se em nódulos e tumores polipóides. As lesões inicialmente unilaterais progridem para uma distribuição mais amplamente disseminada e multifocal. As lesões mais antigas podem regredir ao mesmo tempo em que novas surgem, levando ao encontro de lesões em diferentes estádios num mesmo indivíduo. Os doentes com SK de longa evolução podem apresentar lesões na boca e no trato gastrointestinal, que são em geral assintomáticas²⁹. O encontro de lesões disseminadas é raro^{1,28}. A média de idade desta variante é de 64 anos, embora a idade de

surgimento das lesões seja cada vez maior nas últimas décadas, especialmente em algumas populações como os judeus e em alguns países, como a Grécia. Assim como a idade média de aparecimento da doença, também a incidência do SK clássico tem aumentado ao longo dos últimos anos em algumas regiões do mundo^{1,30,31}. Apesar de não estar associado a nenhuma causa de imunossupressão, a imunidade celular ou inata destes doentes pode estar comprometida, fato que pode favorecer o desenvolvimento da doença^{32,33}. Além dessas alterações, também a contagem de linfócitos totais e células CD4 e CD8 pode estar abaixo do normal³⁴. Fatores como *diabetes mellitus* e uso de corticosteróides orais podem estar associados a maior risco de desenvolvimento da forma clássica do SK, enquanto que o tabagismo pode possuir um papel protetor^{28,31}.

O SK endêmico ou africano afeta crianças e adultos da raça negra, especialmente na África subsaariana ou equatorial e pode se apresentar com quatro formas diferentes de manifestação clínica: nodular, florido, infiltrativo e linfadenopático. A variante nodular tem uma evolução indolente, semelhante ao SK clássico, e a média de idade do aparecimento das lesões é de cerca de 40 anos. As variantes florida e infiltrativa apresentam um curso mais agressivo. A variante linfadenopática é notavelmente diferente em alguns aspetos: afeta mais comumente crianças, os tumores primários envolvem os linfonodos (apesar de poder também apresentar lesões na pele e mucosas) e possui um curso fulminante e fatal^{29,31,35}.

O SK iatrogénico ou associado a transplante ocorre em indivíduos sob imunossupressão devido ao tratamento de alguma condição clínica subjacente ou em indivíduos que foram submetidos a transplante de órgão sólido e que fazem uso de medicamentos imunossupressores^{1,6}. É encontrado numa média de 0,07 a 0,15 casos por 1000 pessoas transplantadas por ano^{36,37} e o tempo médio para o aparecimento das lesões após o transplante fica em torno de dois anos (podendo variar desde poucas semanas a cerca de dez anos)^{36,38,39}.

Relatos na literatura mostram que a incidência deste tipo de SK tem aumentado ao longo dos anos, principalmente a partir da década de 2000^{11,38}. As lesões estão em geral restritas à pele, raramente envolvem órgãos internos e regredem rapidamente quando a terapia imunossupressora em questão é diminuída ou mesmo interrompida⁶.

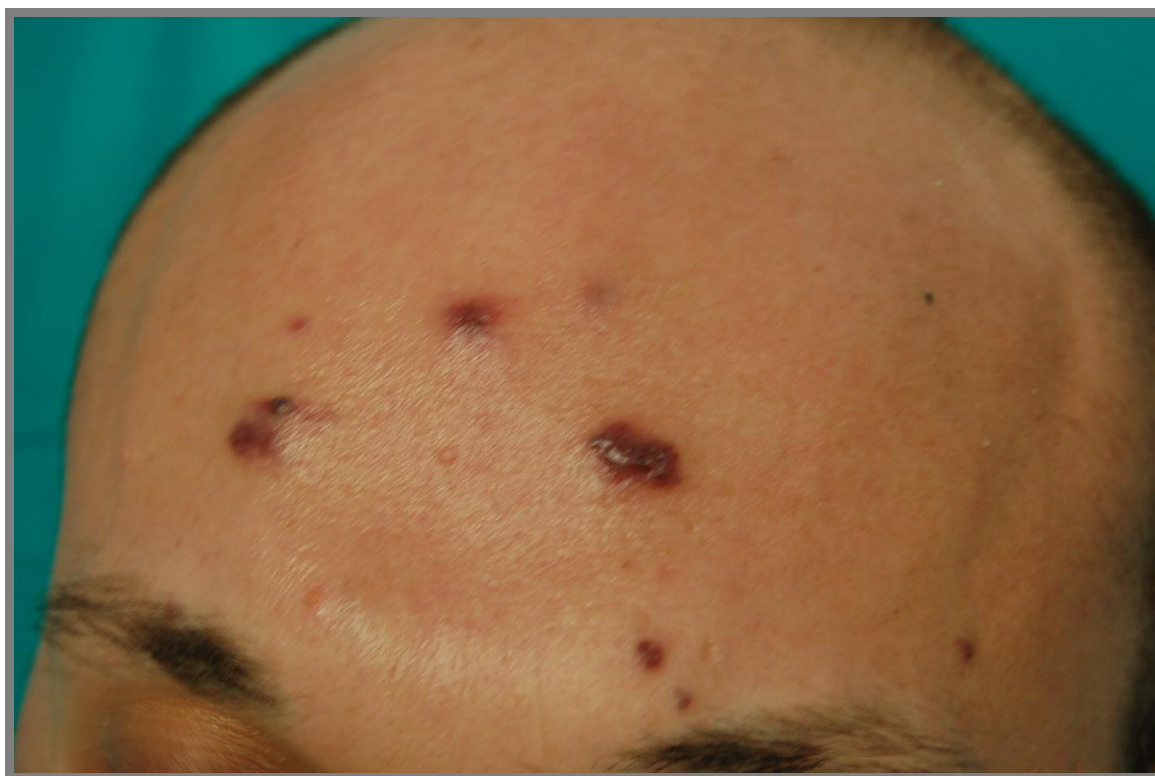
O SK epidémico ou associado à SIDA foi identificado no início da década de 1980, com o surgimento e disseminação da infeção por VIH e desde 1981 está incluído na lista das doenças definidoras da SIDA⁴⁰. Inicialmente, o SK associado à SIDA era mais comum em homens que praticavam relações sexuais com outros homens (HSH), menos comum em usuários de drogas endovenosas e ainda menos em mulheres infetadas por VIH. A variante epidémica é geralmente mais agressiva, de pior prognóstico e acomete com mais frequência órgãos internos do que as outras previamente descritas^{1,6}. Em relação às lesões cutâneas, envolve não só os membros inferiores e extremidades, como também a parte superior do corpo, cabeça e linfonodos. Enquanto alguns doentes apresentam somente uma lesão, outros apresentam uma doença cutânea disseminada. As lesões individuais variam desde máculas, pápulas e placas ligeiramente eritematosas a tumores e nódulos negros ou violeta. As máculas e pápulas são geralmente ovais a lanceoladas e podem estar distribuídas ao longo de linhas de clivagem da pele. Pápulas e placas coalescentes formam, por vezes, placas constrictivas, o que pode prejudicar o adequado funcionamento das extremidades e provocar linfedema. Qualquer área do corpo pode ser afetada, porém o tronco e o maciço central da face, especialmente o nariz, são os mais comuns (Figura 12 e 13). Máculas, placas e tumores azul a violeta podem surgir na mucosa oral. As placas e os tumores em qualquer localização podem sofrer ulceração e se tornar secundariamente infetadas²⁹. Desde o surgimento da epidemia do VIH/SIDA, as manifestações clínicas e a evolução do SK mudaram drasticamente, especialmente na África. Neste continente e a partir do início da década de 1980 verificou-se

um aumento do número de crianças afetadas, que apresentavam também uma doença de rápida disseminação pouco responsiva à quimioterapia e que faleciam em um a três anos após o surgimento das primeiras lesões^{6,41}. Após a introdução da terapêutica antiretroviral (TARV) para o VIH, o número de casos de SK epidêmico tem vindo a diminuir, mas ainda assim é um dos tumores mais comumente associado à infeção por VIH^{42,43}. Outro fenómeno observado com o passar dos anos e principalmente após a instituição da TARV é a ocorrência de SK com níveis cada vez maiores de células CD4 e menores de carga viral do VIH e com um curso menos agressivo e mais arrastado^{44,45}. O VIH interage diretamente com o HHV-8 e vice-versa. O VIH do tipo 1 produz uma proteína denominada tat, a qual é liberada pelas células infetadas do hospedeiro, que regula muitas funções víricas e do hospedeiro, inclusive de outros vírus como o HHV-8. Esta proteína favorece o crescimento das lesões de SK através do estímulo da proliferação de células fusiformes, da ativação de genes para a produção de citocinas (como, por exemplo, a IL-6) e da inibição da apoptose celular mediada por IFN- γ . O gene tat possui um efeito direto sobre a angiogénese ao interagir com diversos recetores e também aumenta a infetividade do HHV-8⁴⁶. Da mesma forma, uma das proteínas produzidas por HHV-8, LANA (do inglês *latency-associated nuclear antigen*), parece ativar sequências terminais longas do VIH através da sua associação com Tat⁴⁷. A deteção de anticorpos contra o HHV-8 no sangue circulante de indivíduos com a coinfeção VIH/ HHV-8 parece estar associada a um melhor perfil imunitário do doente, enquanto que a deteção de DNA do HHV-8 (evidenciando a proliferação deste vírus) é mais comum nos indivíduos com critérios de maior gravidade da infeção por VIH⁴⁸.

A exacerbação das lesões de SK pode ocorrer em qualquer um desses grupos e geralmente está associada à síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) que acontece após a

introdução da TARV e com o uso de corticosteróides; também foi descrita em associação à terapia com rituximab⁴⁹.

Figura 12.



Lesão de SK na face em um doente com infecção por VIH. Fotografia de um dos doentes incluídos neste estudo.

Figura 13.



Lesões de SK disseminadas em doente com infeção por VIH. Fotografia de um dos doentes incluídos neste estudo.

Existem inúmeras opções para o tratamento do SK e o contexto clínico deve sempre ser avaliado antes da escolha da forma de tratamento. Independente de qualquer outro fator clínico, os doentes com infecção por VIH devem fazer TARV. Os regimes terapêuticos da TARV estão associados com a redução da incidência do SK associado à infecção por VIH, com a redução do tamanho e número das lesões de SK e também com a regressão histológica das lesões existentes⁴⁷. Até 80% dos doentes com infecção por VIH podem apresentar regressão das lesões de SK somente com a introdução da TARV, com uma média de resposta entre três e nove meses. A TARV possibilita o controlo do SK através da reconstituição imune e do controlo da viremia de VIH⁴⁵. A introdução de qualquer outro tipo de tratamento nos doentes com a coinfeção HHV-8/VIH sem associação com a TARV pode propiciar o controlo paliativo do SK, porém não tem efeito sobre a sobrevida²⁰. Ainda não existem indicações sobre qual o melhor esquema terapêutico em relação aos antirretrovirais a serem utilizados, uma vez que estudos mostram a resolução e/ou regressão e lesões com combinações variadas destes medicamentos⁵⁰. A piora ou exacerbação das lesões de SK após o início da TARV pode ocorrer, como já mencionado, devido à SIRS. Esta situação deve ser diferenciada da falha terapêutica através da análise das células CD4, que estarão em maior número quando comparado com antes da instituição da TARV e também do controlo da viremia de VIH. Além da TARV, a associação de outras modalidades terapêuticas também está indicada quando houver doença rapidamente progressiva, doença visceral, doença cutânea volumosa ou associada a edema e ulceração²⁰.

Nos doentes atingidos pelo SK no contexto de transplantação de órgãos sólidos, a primeira opção terapêutica, quando possível, é a redução da dose dos medicamentos imunossuppressores, ou até mesmo a sua interrupção^{51,52}. A troca do regime imunossupressor, com a substituição da ciclosporina pela rapamicina, também apresenta bons resultados em

relação à regressão das lesões de SK, associado ou não à diminuição dos outros imunossupressores em uso^{49,50}. A rapamicina parece ter um papel no estímulo da resposta imune contra os antígenos da fase latente (ORF 73) e lítica (K8.1) do HHV-8 através da recuperação da memória imunológica das células T⁵⁰. Além disso, também possui atividade anti-tumoral porque interfere no processo de tradução do DNA, bloqueando assim formação de tumores e sua progressão metastática⁵³.

Doentes com lesões cutâneas de rápida progressão, extensas ou então com acometimento visceral devem ser tratados com terapias sistêmicas, independente do tipo de SK. Os medicamentos de uso sistêmico utilizados são as antraciclinas lipossômicas (doxorubicina lipossômica e daunorubicina lipossômica), vincristina, bleomicina, etoposido e o paclitaxel, usados de forma isolada ou combinados^{47,50}. O tratamento com doxorubicina lipossômica apresenta alta taxa de resolução das lesões e também baixa taxa de recidiva⁵⁴⁻⁵⁶. Esta substância se concentra preferencialmente na pele e o principal efeito secundário que limita o seu uso é o desenvolvimento de eritrodisestesia palmo-plantar (também conhecida como síndrome mão-pé); a cardiotoxicidade é o efeito mais grave e pode ocorrer mesmo em baixas doses. A dose administrada de doxorubicina é calculada com base na superfície corporal do indivíduo a ser tratado; a dose total administrada não deve exceder 450-500mg/m² com o intuito de evitar o surgimento de efeitos colaterais, em especial os cardiológicos⁵⁷. O paclitaxel possui um perfil de resposta semelhante à doxorubicina, porém pode apresentar maior incidência de efeitos colaterais do que esta, incluindo supressão da medula óssea, sintomas neurológicos e também alterações cardiológicas^{58,59}. Estes medicamentos fazem parte do repertório padrão de terapia citotóxica contra tumores sólidos, dentre eles os sarcomas e foram desenvolvidos e avaliados clinicamente antes da era da TARV. Apesar de eficazes, estes agentes não foram escolhidos devido a características específicas do SK e não

levam em consideração os alvos que o vírus associado à esta doença possa ter. Desta forma, ainda é necessário o estudo de medicamentos especificamente direcionados ao SK para o seu tratamento adequado⁵⁰.

Indivíduos com doença localizada podem se beneficiar de vários tratamentos, como quimioterapia intralesional (vinblastina é o agente mais comumente usado), medicamentos tópicos (gel de alitretinoína), crioterapia, laser ablativo, terapia fotodinâmica, cirurgia excisional e radioterapia, dentre outros. A radioterapia pode servir como um paliativo eficaz para a doença sintomática que não é extensa⁴⁷ e apresenta altas taxas de cura, que vão de 60% a mais de 95% em diversos estudos e consoante a forma clínica do SK^{60,61}. As reações adversas deste tratamento são geralmente limitadas aos local de aplicação^{60,55}. No entanto, os trabalhos disponíveis na literatura não possuem padronização deste tratamento em relação à dose de radiação, intervalo entre as sessões, número e extensão das lesões, recidivas após o fim do tratamento (se no local do tratamento inicial ou em outras áreas do corpo), dentre outros dados, o que dificulta a comparação deste tipo de tratamento com os outros disponíveis.

A regressão do SK com a redução da terapia imunossupressora efetuada nos doentes submetidos à transplantação de órgãos sólidos e a melhora clínica das lesões após a reconstituição imune promovida pela TARV, assim como as alterações imunológicas nos doentes com a forma clássica de SK evidencia o papel do sistema imune no controlo da doença. Desta forma, um dos objetivos a serem atingidos com o tratamento do SK deve ser o fortalecimento do sistema imune dos indivíduos por ele acometidos⁴⁹.

OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo principal fazer a avaliação do perfil epidemiológico dos doentes com Sarcoma de Kaposi no Hospital Santa Maria - Lisboa e compará-la aos dados já existentes na literatura, uma vez que até o momento da elaboração do mesmo não havia nenhum trabalho semelhante realizado em Portugal. Além do perfil epidemiológico da doença, também tem como objetivos secundários e complementares fazer um estudo detalhado sobre o comportamento da doença nesta população em relação a variáveis como tratamento instituído, resposta terapêutica, ocorrência de recidivas, idade do primeiro diagnóstico e da recidiva, distribuição entre os sexos e possíveis associações com fatores como tabagismo, alcoolismo e uso de drogas ilícitas.

MATERIAIS E MÉTODOS

A colheita dos dados foi feita de forma retrospectiva e os dados anonimizados. A seleção dos doentes foi feita através da base de dados dos exames histopatológicos de fragmentos de pele realizadas no serviço de Dermatologia do Hospital Santa Maria de Lisboa (HSM), cujos resultados foram compatíveis com Sarcoma de Kaposi (SK); somente os doentes com o diagnóstico histológico confirmado de SK foram incluídos no estudo. Os processos dos doentes incluídos encontravam-se distribuídos entre os serviços de Dermatologia, Infeciologia, Oncologia e Nefrologia do HSM. A maioria dos doentes fazia acompanhamento em ambulatório nestes serviços e independente de terem sido internados ou não, foi possível ter acesso à evolução clínica, exames e análises complementares para a coleta dos dados. Em alguns dos doentes do serviço de Infeciologia só foi possível a análise dos processos do internamento, uma vez que estes não fizeram o acompanhamento anterior ou posterior no HSM, limitando a coleta dos dados referentes àquele momento. Alguns doentes compareceram a consultas no HSM referenciados de outros hospitais ou centros de saúde somente para a realização de biopsia e não fizeram o acompanhamento posterior ao diagnóstico no hospital, fato que também limitou a coleta de dados aos que estavam presentes no processo clínico no momento da primeira consulta. Não foi possível ter acesso direto a alguns processos do serviço de Infeciologia, sendo os dados transmitidos pelo médico assistente dos doentes em questão. No total, foram 118 doentes incluídos. Outros 50 doentes também foram selecionados, mas foram excluídos do estudo principalmente por impossibilidade de acesso aos processos clínicos.

Oito doentes deste grupo de 50 apresentavam diagnóstico inicial de SK, porém este diagnóstico foi posteriormente refutado, sendo desta forma excluídos do estudo; outros quatro

tinham o registo do hospital inserido de forma incorreta e com isso não foi possível correlacioná-los a nenhum processo clínico para análise.

As variáveis estudadas foram divididas em variáveis gerais, as quais foram aplicadas a todos os doentes e as variáveis específicas, aplicadas aos doentes com infeção por VIH e aos doentes submetidos à transplantação de órgãos sólidos. As variáveis gerais foram as seguintes:

- sexo
- etnia
- nacionalidade
- idade no primeiro diagnóstico
- história de recidiva da doença
- idade no diagnóstico da primeira recidiva
- orientação sexual
- localização das lesões
- infeção por VIH1 ou VIH2
- história de transplantação de órgãos sólidos
- infeção por VHB
- infeção por VHC
- história de *diabetes mellitus*

- história de uso de drogas ilícitas
- história de tabagismo
- história de alcoolismo
- sobrevida em meses após o diagnóstico do SK

Nos doentes com infeção por VIH1/2, foram aplicadas também as seguintes variáveis:

- infeção por VIH em tratamento na altura do diagnóstico do SK
- tempo em meses decorrido desde o diagnóstico da infeção por VIH até o diagnóstico do SK
- lesões de SK antecederam o diagnóstico da infeção por VIH
- contagem de células CD4 acima ou abaixo de 200 céls/mm³ na altura do diagnóstico do SK
- carga viral de VIH na altura do diagnóstico do SK

Nos doentes submetidos à transplantação de órgãos, além das variáveis gerais também foi aplicada a seguinte:

- tempo decorrido em meses entre a transplantação e o diagnóstico do SK.

Na análise estatística dos dados foi utilizado o programa estatístico SPSS® (*Statistical package for the social sciences*, versão 21, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Além da análise exploratória e estatística descritiva dos dados, foram efetuados alguns testes de hipóteses, com

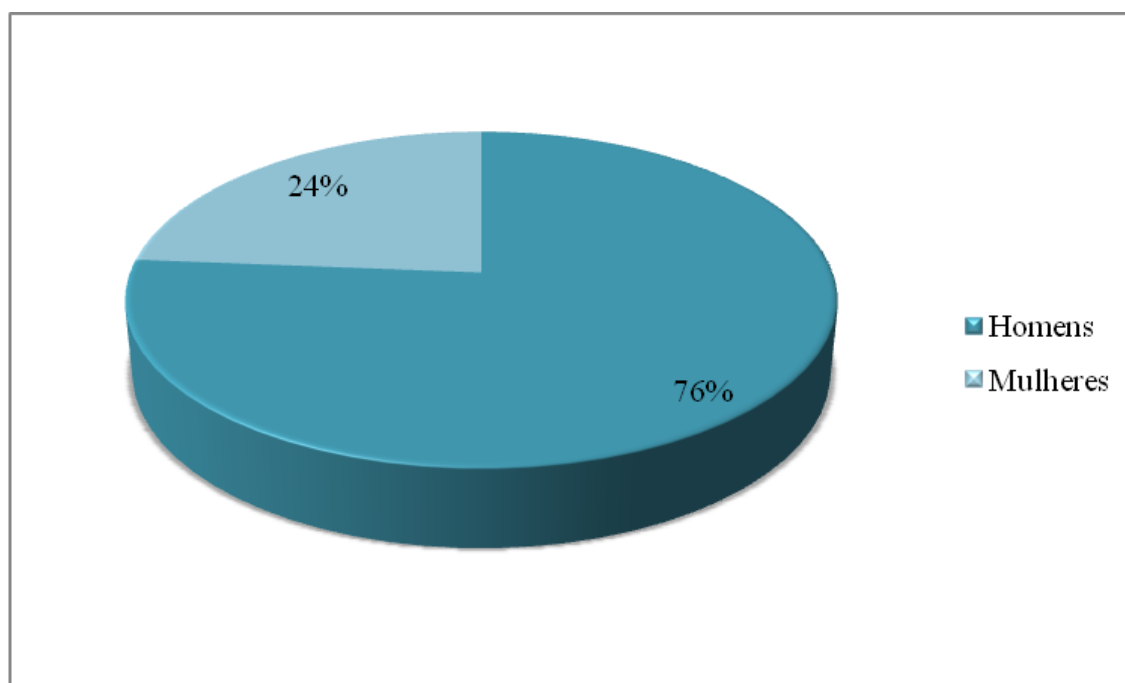
uso de nível de significância de 5%. Na análise da independência de duas variáveis ou comparação de proporções em grupos independentes, utilizou-se o teste do Qui-quadrado. Na análise das variáveis ordinais ou quantitativas contínuas, como as idades do primeiro diagnóstico e da primeira recidiva, optou-se por testes não paramétricos, que foram o de Mann-Whitney (até duas variáveis) e o de Kruskal-Wallis (três ou mais variáveis).

RESULTADOS

Cento e dezoito doentes com as quatro formas de SK (clássico, endémico, associado à imunossupressão, associado à SIDA/VIH) foram incluídos no estudo. A maior parte dos processos clínicos avaliados encontrava-se no serviço de Infeciologia (67 processos, 57%), enquanto os outros estavam distribuídos nos serviços de Dermatologia (34 processos, 29%), Oncologia e Nefrologia (nove e oito, 7% cada).

Dos 118 doentes incluídos, 89 (75,4%) eram do sexo masculino e 29 (24,6%) do sexo feminino (Figura 14).

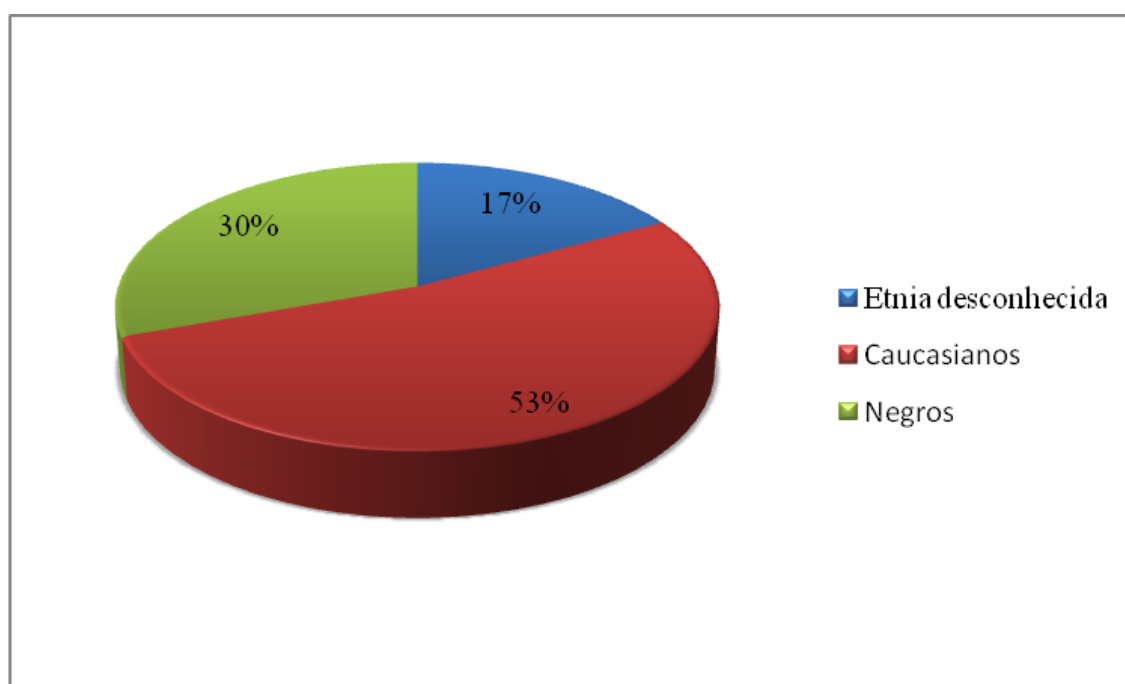
Figura 14.



Distribuição por gênero.

Em 20 doentes não havia informação no processo clínico a respeito da etnia; nos outros 98 restantes a etnia caucasiana correspondeu a 62 doentes (52,5%) e a negra a 36 (30,5%) (Figura 15).

Figura 15.



Distribuição por etnia.

Os doentes de ambos os sexos, independentemente da forma clínica da doença, apresentaram mediana de idade ao diagnóstico de 45 anos (média de 48,9 anos para os homens, com desvio-padrão de +- 16,3 anos e média de 50,2 anos para as mulheres, desvio-padrão de +- 18,7 anos). A idade do diagnóstico da primeira recidiva teve mediana de 71 anos para as mulheres (média de 74 anos e desvio-padrão +- 7,1 anos) e 56,5 anos para os homens (média de 54,9 anos e desvio-padrão +- 14,6 anos). A idade dos doentes na altura do diagnóstico de SK também variou de acordo com as formas clínicas da doença. Os doentes com a forma clássica de SK foram os que apresentaram este diagnóstico com idades mais altas, com a mediana 74,5 anos (média de 71,6 anos e desvio-padrão de +- 11,4 anos) e os que apresentaram as idades mais baixas foram os doentes com a forma associada à infeção por VIH, com a mediana de 40 anos (média de 41,6 anos e desvio-padrão +- 11,9 anos). Os doentes com a forma endémica africana da doença apresentaram mediana de idade ao diagnóstico de 58 anos (média de 56,8 anos e desvio-padrão +- 6 anos) e os com a forma iatrogénica, de 45 anos (média de 44,8 anos e desvio-padrão de +- 11,2 anos). Em relação à primeira recidiva, os doentes com a forma clássica da doença apresentaram mediana de 71,5 anos de idade (média de 70,6 anos e desvio-padrão de +- 10 anos), os com a forma endémica africana, mediana de 57,5 anos (média: 54,5 anos, desvio padrão +- 9,2 anos), os com a forma iatrogénica, mediana de 40 anos (média de 42,5 anos e desvio-padrão de +- 11,6 anos) e os com a forma epidémica da doença, mediana de 51 anos (média de 51,2 anos e desvio-padrão de +- 12,1 anos) (Tabela 2 e 3).

Tabela 2. Idade no primeiro diagnóstico de SK e na primeira recidiva, de acordo com o gênero.

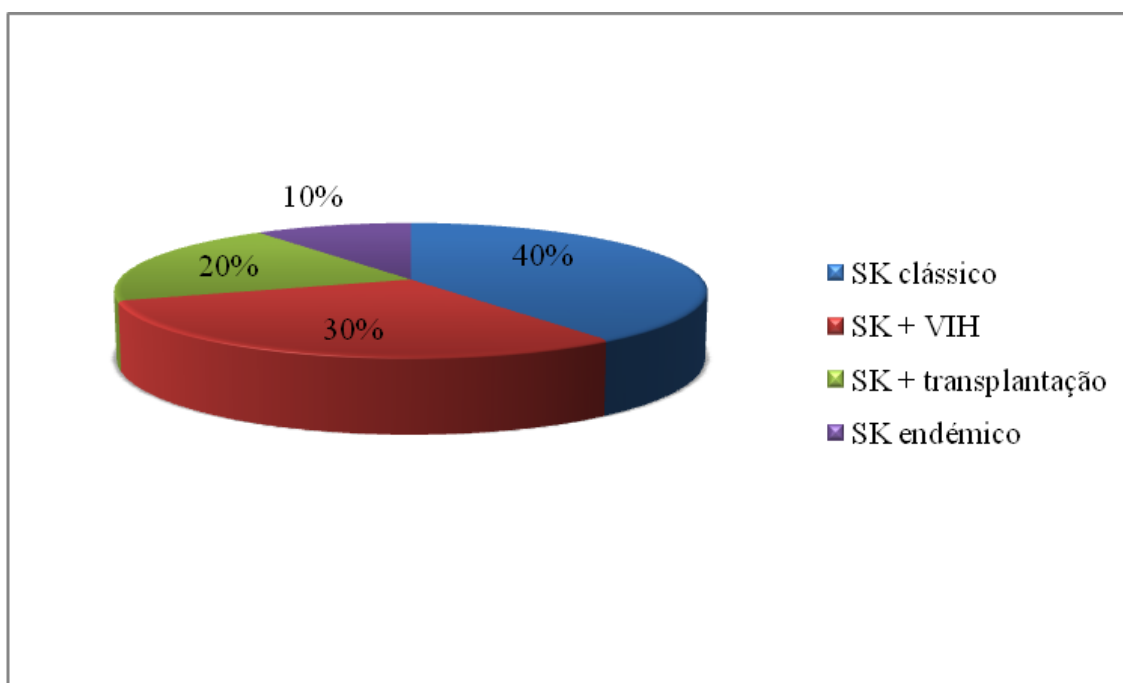
anos \ gênero	Homens	Mulheres
Mediana diagnóstico	45	45
Mediana recidiva	56,5	71
Média diagnóstico	48,9	50,2
Média recidiva	54,9	74
Desvio-padrão diagnóstico	16,3	18,7
Desvio-padrão recidiva	14,6	7,1

Tabela 3. Idade no primeiro diagnóstico de SK e na primeira recidiva, de acordo com a forma clínica da doença.

anos \ forma clínica	SK clássico	SK endêmico africano	SK iatrogénico	SK epidémico
Mediana diagnóstico	74,5	58	45	40
Mediana recidiva	71,5	57,5	40	51
Média diagnóstico	71,6	56,8	44,8	41,6
Média recidiva	70,6	57,5	42,2	51,2
Desvio-padrão diagnóstico	11,4	6	11,2	11,9
Desvio-padrão recidiva	10	9,2	11,6	12,1

Até o momento da coleta dos dados para este estudo, 20 (16,9%) dos 118 doentes incluídos tinham história de recidiva do SK. Destes 20, oito (40%) tinham a forma clássica, seis (30%) tinham SK associado a VIH, quatro (20%) à transplantação renal e dois (10%) tinham SK endémico (Figura 16). Dos que apresentaram recidiva, somente dois eram mulheres e ambas tinham a forma clássica do SK.

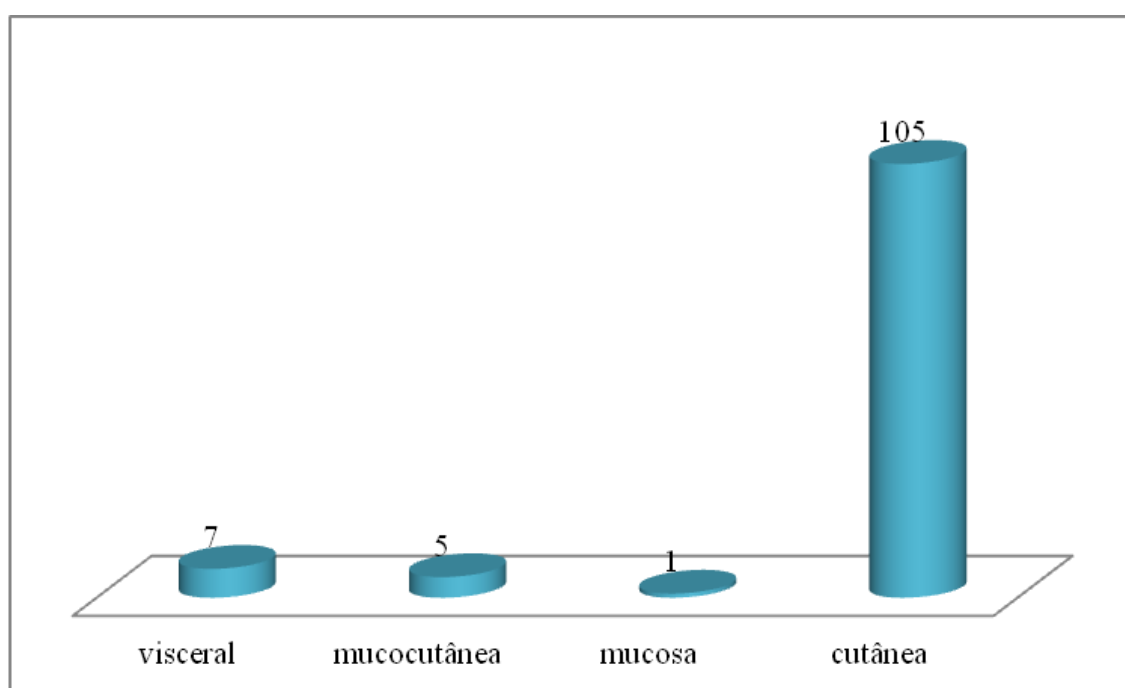
Figura 16.



Formas clínicas do total de recidivas.

Em relação à localização das lesões de SK, sete (5,9%) doentes possuíam envolvimento visceral, cinco (4,2%) apresentavam acometimento cutâneo e mucoso, um (0,8%) só lesões na mucosa e os 105 (88,1%) restantes tinham só lesões cutâneas no momento do diagnóstico (Figura 17).

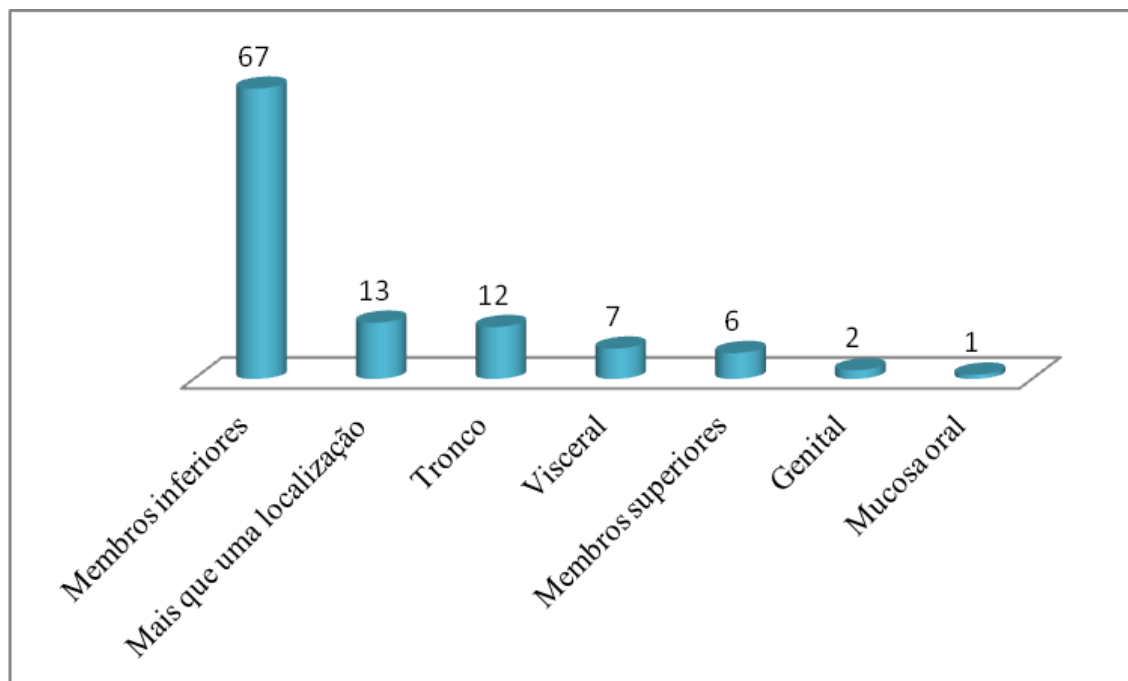
Figura 17.



Localização das lesões de SK.

Dos doentes que possuíam envolvimento visceral, um foi associado à transplantação renal e os outros seis doentes estavam infectados por VIH. Nos doentes que apresentavam lesões exclusivamente cutâneas, a região anatômica mais frequentemente atingida foram os membros inferiores (coxa, perna e pés), em 56,8% dos 118 doentes. Os outros 43,2% dos doentes apresentaram lesões em frequências decrescentes nas seguintes regiões: tronco, órgãos internos, membros superiores (braços e mãos), genital (um na região inguinal e outro no corpo do pénis) e mucosa oral. Os doentes que tinham registo de duas ou mais lesões cutâneas em áreas corporais distintas foram incluídos num grupo à parte, independente do número total de lesões (Figura 18). Os tipos de lesões cutâneas variaram entre as três apresentações mais comuns (máculas, placas e nódulos), não tendo sido encontrada nenhuma outra forma descrita nos processos analisados.

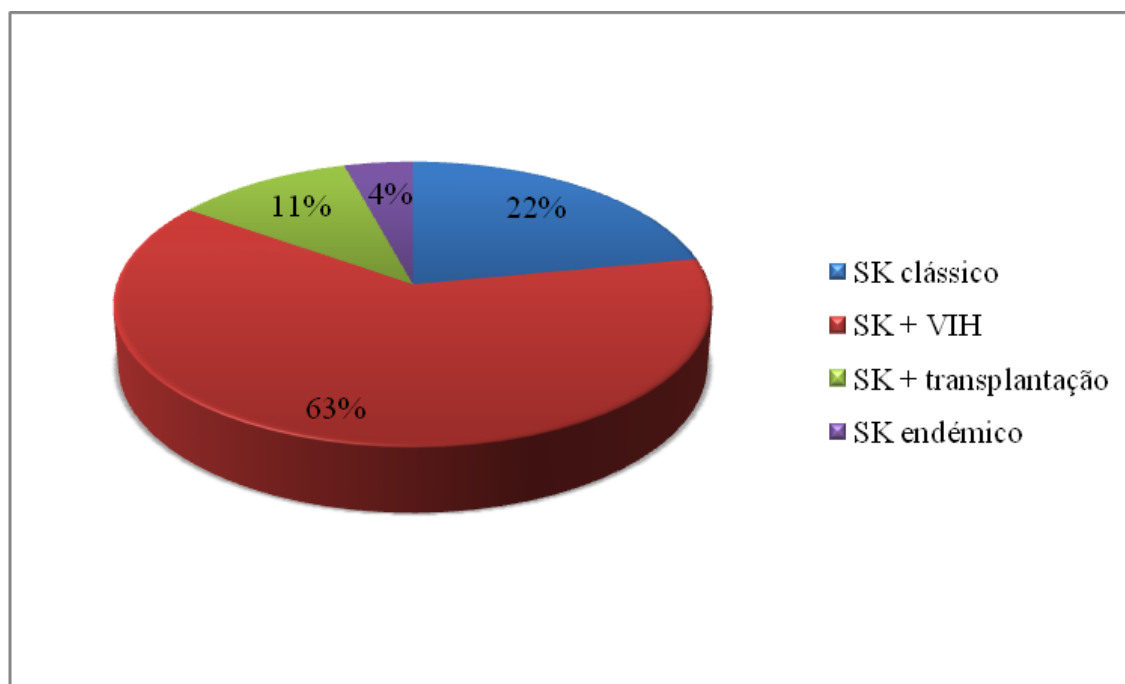
Figura 18.



Distribuição das lesões de SK por localização anatômica.

Setenta e quatro doentes (62,7%) possuíam SK associado à infeção pelo VIH, 13 (11%) tinham SK associado à transplantação renal, 26 (22%) tinham a forma clássica do SK e cinco (4,3%) a forma endémica africana (Figura 19).

Figura 19.



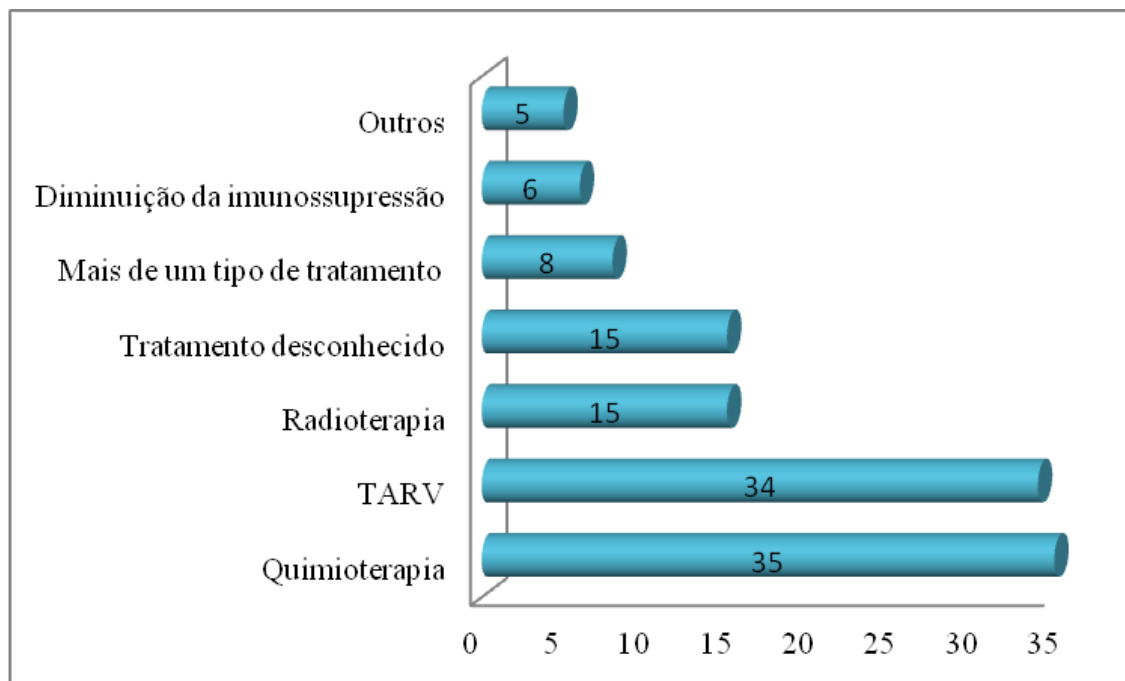
Formas clínicas de SK.

Dentre os 74 doentes infetados por VIH, 69 (93,3%) eram seropositivos para somente para VIH1, dois (2,7%) doentes eram seropositivos para somente para VIH2 e três (4%) tinham infeção por ambos os tipos de VIH. Em relação aos doentes com infeção por VIH, 31 deles (42%) tiveram o diagnóstico desta infeção na mesma época do surgimento das lesões de SK; em 35 (47%) as lesões surgiram após o diagnóstico da infeção por VIH e em 8 (11%) não foi possível obter este dado por não constar dos processos clínicos. Na época do diagnóstico das lesões de SK, 48 dos 74 (64,9%) doentes com SK e infeção por VIH possuíam contagem de células CD4 inferior a 200 céls/mm³; 17 (23%) possuíam mais do que 200 céls/mm³ e em nove doentes (12,1%) este dado não estava disponível para consulta.

A causa de imunossupressão nos doentes avaliados neste estudo foi a transplantação renal. Não houve casos de transplantação de outros órgãos e nem de outras causas medicamentosas/iatrogénicas de imunossupressão na população estudada.

Na terapêutica, 35 (29,7%) doentes foram tratados com quimioterapia, 34 (28,8%) com TARV, 6 (5,1%) com diminuição da imunossupressão, 15 doentes (12,7%) foram tratados com radioterapia, oito (6,8%) necessitaram de mais de um tipo de abordagem terapêutica e cinco (4,2%) foram tratados com outros tipos de tratamento, incluindo exérese cirúrgica das lesões, eletrofulguração e crioterapia. Dos 118 doentes analisados, em 15 (12,7%) não foi possível ter acesso ao tipo de tratamento realizado (Figura 20).

Figura 20.

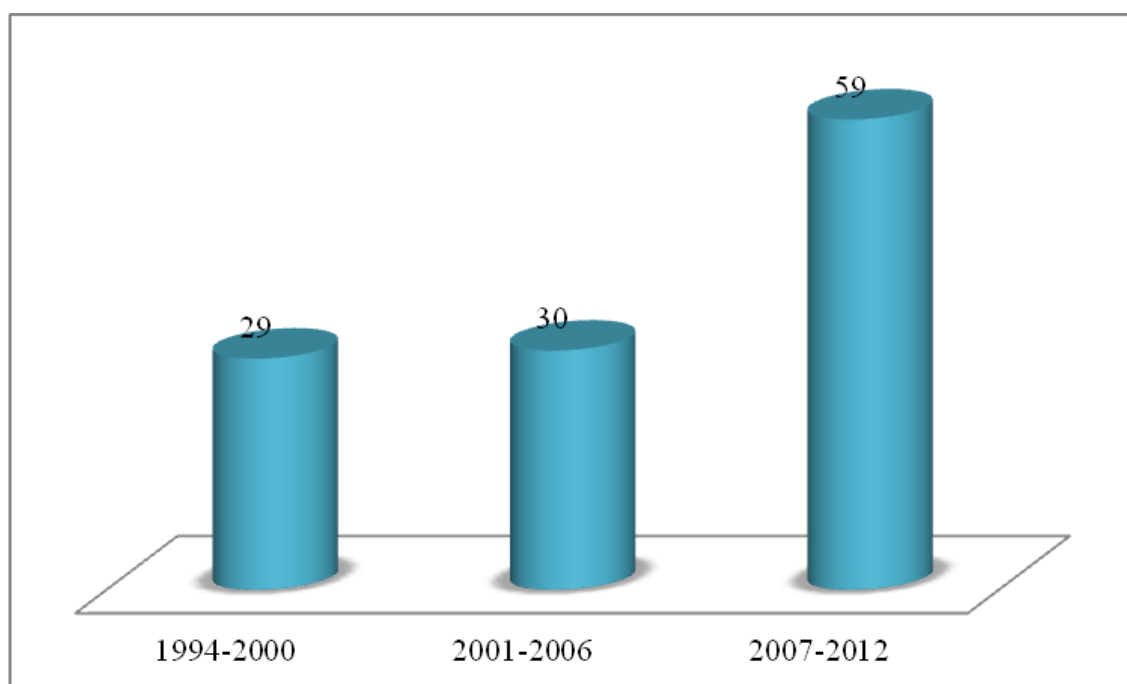


Tipos de tratamentos realizados para as quatro formas de SK.

Catorze dos 118 doentes incluídos eram portadores de *diabetes mellitus* (11,9% da amostra). Dezoito doentes (15,3%) tinham história de toxicod dependência, seja atual ou passada. Em 97 doentes (82,2%) não foi possível ter informações a respeito de tabagismo; dos que possuíam esta informação no processo clínico, 19 (16,1%) eram ou foram fumadores e dois (1,7%) eram não fumadores. Em relação ao alcoolismo, este dado não estava presente no processo clínico de 106 (89,9%) dos doentes; dos restantes, dez (8,5%) eram alcoólicos e dois (1,7%) não. Quinze doentes dos 118 (12,7%) eram portadores de hepatite C e cinco (4,2%) de hepatite B. Poucos processos tinham discriminado os dados em relação à orientação sexual dos doentes; 18 dos 118 (15,3%) eram HSH.

Os casos de SK analisados ocorreram entre os anos de 1994 a 2012 e este período foi dividido em três para possibilitar a análise da evolução do número de casos de SK no HSM: o primeiro período corresponde ao intervalo entre o ano de 1994 e 2000, o segundo vai do ano de 2001 a 2006 e o terceiro e último compreende os anos entre 2007 e 2012. Vinte e cinco por cento do total de casos de SK, independente da forma clínica, ocorreram no primeiro período, outros 25% no segundo período e os restantes 50% ocorreram no terceiro período. (Figura 21).

Figura 21.



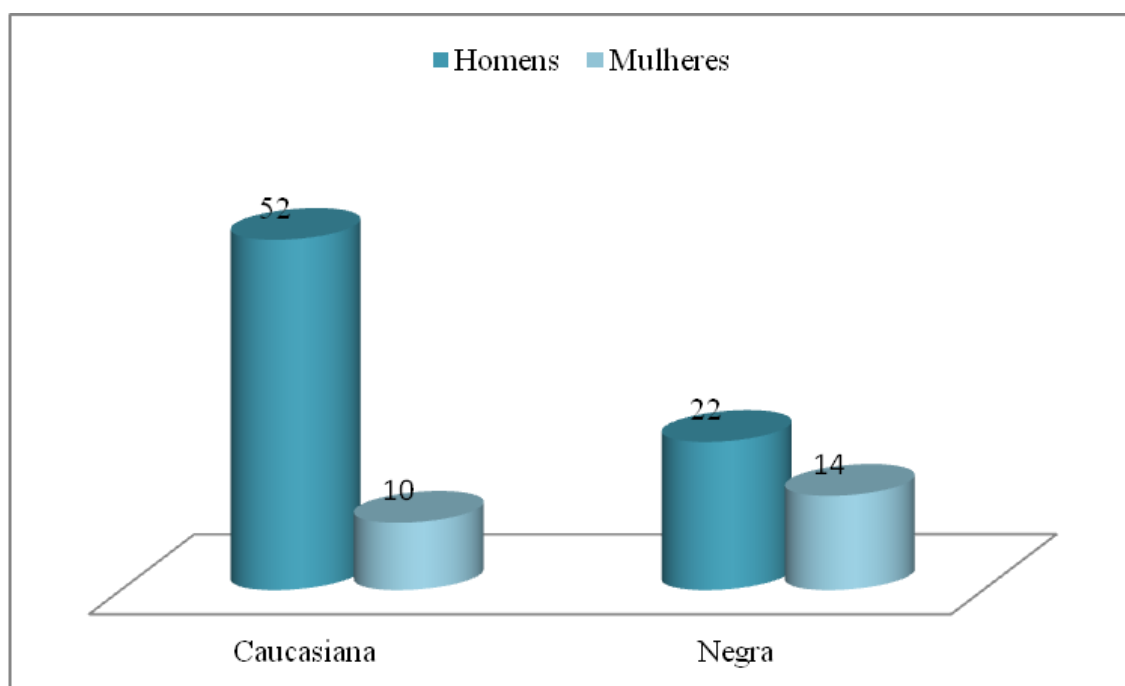
Distribuição temporal do total de casos de SK estudados.

Na análise dos dados para a elaboração deste trabalho, foram estudadas as seguintes variáveis:

- Sexo

Na população estudada, a raça negra foi significativamente mais frequente entre as mulheres do que entre os homens, com 14 e 22 casos, respetivamente ($p = 0,01$, $\Phi = V = 0,26$) (Figura 22 e Anexo 1A, B e C). A idade na altura do diagnóstico não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres (ambos com mediana de 45 anos) (Anexo 2), assim como a idade na primeira recidiva (mediana: 71 anos para as mulheres e 56,5 anos para os homens) (Anexo 3).

Figura 22.



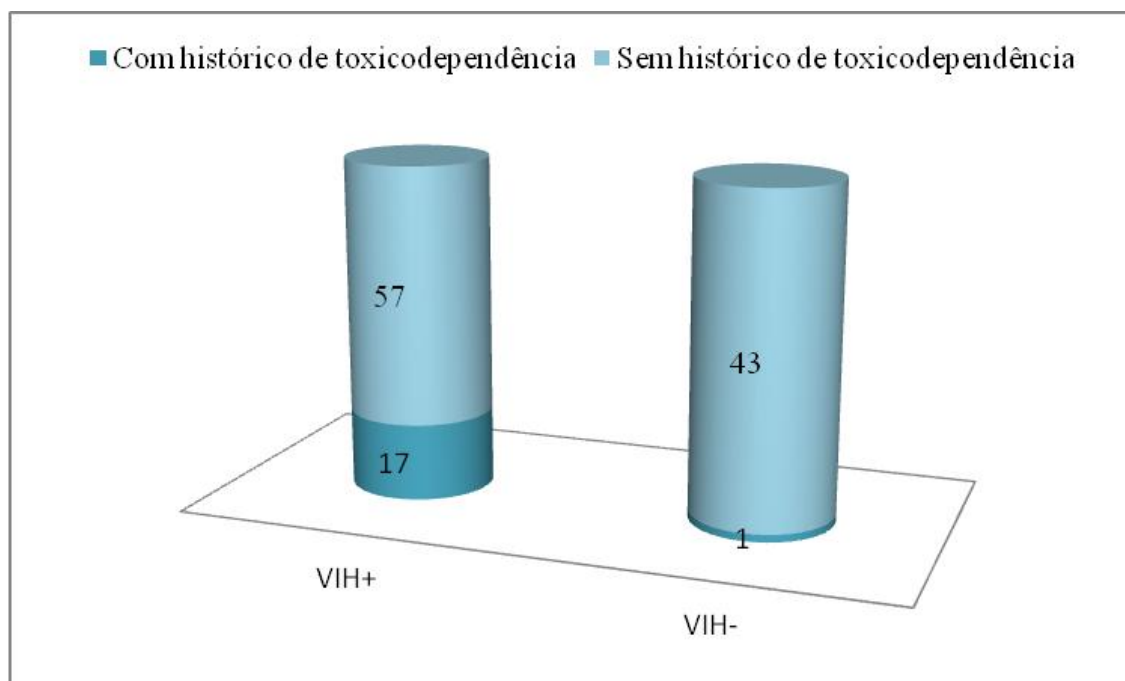
Relação entre etnia e sexo.

- Infecção por VIH

Na população estudada, o SK associado a VIH1 foi significativamente mais frequente nos doentes com história de toxicod dependência, com 17 casos encontrados ($p = 0,001$, $\Phi = V = 0,29$) (Figura 23 e Anexo 4A, B e C). O diagnóstico de hepatite C foi significativamente mais frequente entre estes doentes em comparação com as outras formas de SK, com 13 casos ($p = 0,045$, $\Phi = V = 0,2$) (Figura 24 e Anexo 5A, B e C). Em relação à idade, os doentes com infecção por VIH1 eram significativamente mais novos em relação aos sem a infecção por este vírus (mediana: 40 anos de idade para os doentes com infecção por VIH, 45 anos para a forma associada à transplantação, 52 anos para o SK endémico e 74,5 para a forma clássica) ($p < 0,0001$; MW:U = 2.794,5) (Anexo 6). Também neste grupo os doentes apresentaram significativamente menos casos de recidiva do SK (seis do total de 20 recidivas pertenciam à forma de SK associada a VIH) ($p = 0,002$, $\Phi = V = 0,30$) (Figura 25 e Anexo 7A, B e C). Após a análise dos dados relativos ao tipo de tratamento, o resultado foi significativamente mais frequente para TARV (34 casos) e menos para radioterapia (dois casos) ($p < 0,0001$, $\Phi = V = 0,77$) (Anexo 8A, B e C). A média de sobrevida após o diagnóstico desta forma de SK foi de 19,22 meses e foi significativamente menor do que as outras formas de SK (média de 61,5 meses para a forma clássica e 61,33 meses para a forma associada à transplantação; nenhum dos doentes com a forma endémica havia falecido até o momento da coleta dos dados para a realização deste estudo) ($p = 0,047$, MW:U = 95,5) (Anexo 9). Catorze doentes deste grupo faleceram e destes, dez apresentavam lesões de SK na altura do óbito, porém em nenhum deles foi a causa da morte. A idade média dos doentes com SK associado à infecção por VIH foi de 41,64 anos. O valor médio de células CD4 no momento do diagnóstico do SK foi de 163 céls/mm³ e da carga viral foi de 3.472.704 cópias de RNA/ml. Devido o pequeno número de casos de VIH2 e da coinfeção entre VIH1 e 2, não foi possível fazer um estudo estatístico

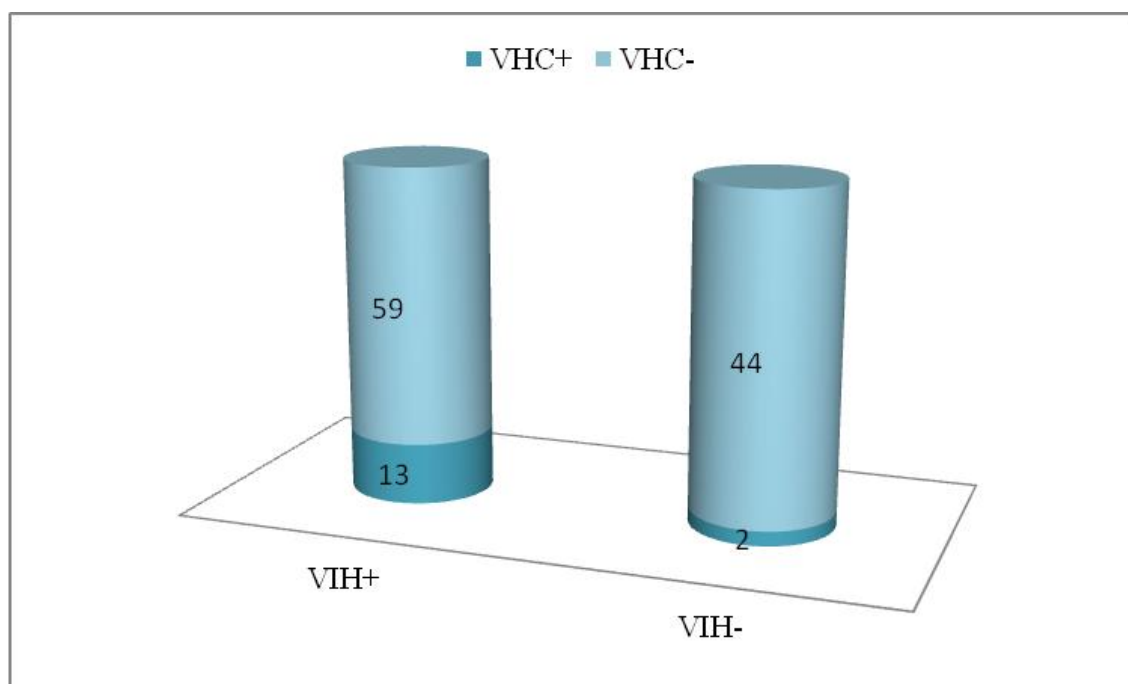
adequado para estas populações em separado. Os dados deste grupo de doentes estão agrupados na tabela 4.

Figura 23.



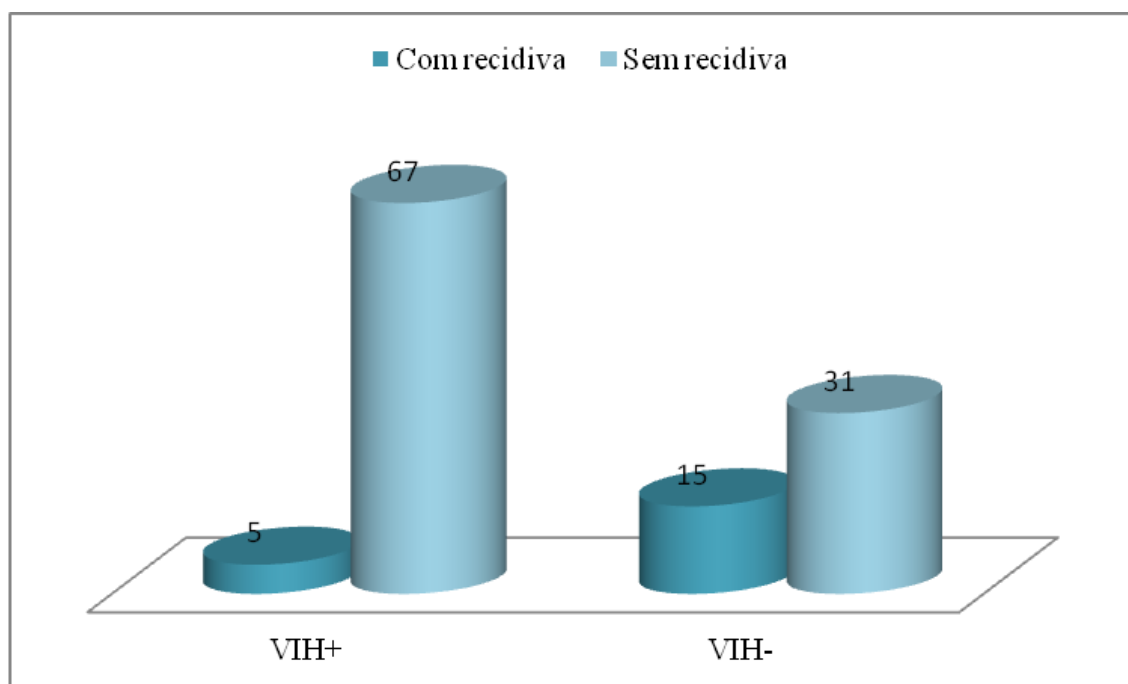
Número de casos da associação entre infecção por VIH e toxicodependência.

Figura 24.



Número de casos da associação entre infecção por VIH e Hepatite C (VHC).

Figura 25.



Associação entre VIH e recidiva de SK.

Tabela 4. Dados dos doentes com a forma de SK associada à infeção por VIH.

Forma epidémica de SK

doentes	tratamento	recidivas
<ul style="list-style-type: none"> * 74 doentes (62,7% da amostra) * 18 doentes (24,3%) eram do sexo feminino * 22 doentes (30%) eram da raça negra; 41 doentes (55%) eram caucasianos * média de idade ao diagnóstico de SK: 41,6 +- 11,9 anos * 6 doentes apresentaram envolvimento visceral da doença * 93,3% dos doentes tinham infeção por VIH1 * 65% dos doentes apresentava contagem de células CD4 inferior a 200/mm³ na altura do diagnóstico do SK * o maior número de casos desta forma (34) ocorreu no terceiro período (2007-2012) e aumentou progressivamente ao longo dos anos estudados * sobrevida de 19,22 meses, foi a menor de todas as formas de SK (apesar de nenhum doente ter falecido por causa da doença) * 14 doentes faleceram neste grupo, 10 apresentavam lesões de SK na altura do óbito * valor médio de células CD4: 163 * valor médio da carga viral de VIH: 3.472.704 	<ul style="list-style-type: none"> * o tratamento mais frequente foi a TARV (em 34 doentes) * 28 doentes foram tratados com quimioterapia e somente 2 doentes foram tratados com radioterapia * a TARV foi o tratamento associado ao menor número de recidivas (2 casos) * nenhum tipo de tratamento correlacionou-se a maior ou menor sobrevida * em 18 doentes que já faziam tratamento para a infeção por VIH, a manutenção da TARV foi o tratamento de escolha para as lesões de SK, com bons resultados * 50% dos doentes que não faziam tratamento para a infeção por VIH (23 casos) foram submetidos à QT para tratamento das lesões de SK 	<ul style="list-style-type: none"> * 6 doentes apresentaram recidiva do tumor; foi a forma com menor frequência de recidiva entre as quatro * média de idade na primeira recidiva: 51,2 +- 12,1 anos * 2 doentes fizeram uso exclusivo de TARV para o tratamento das primeiras lesões de SK * 3 doentes haviam tratado a doença inicial com QT; 1 com RT * não houve diferenças significativas entre o número de recidivas nos períodos do estudo

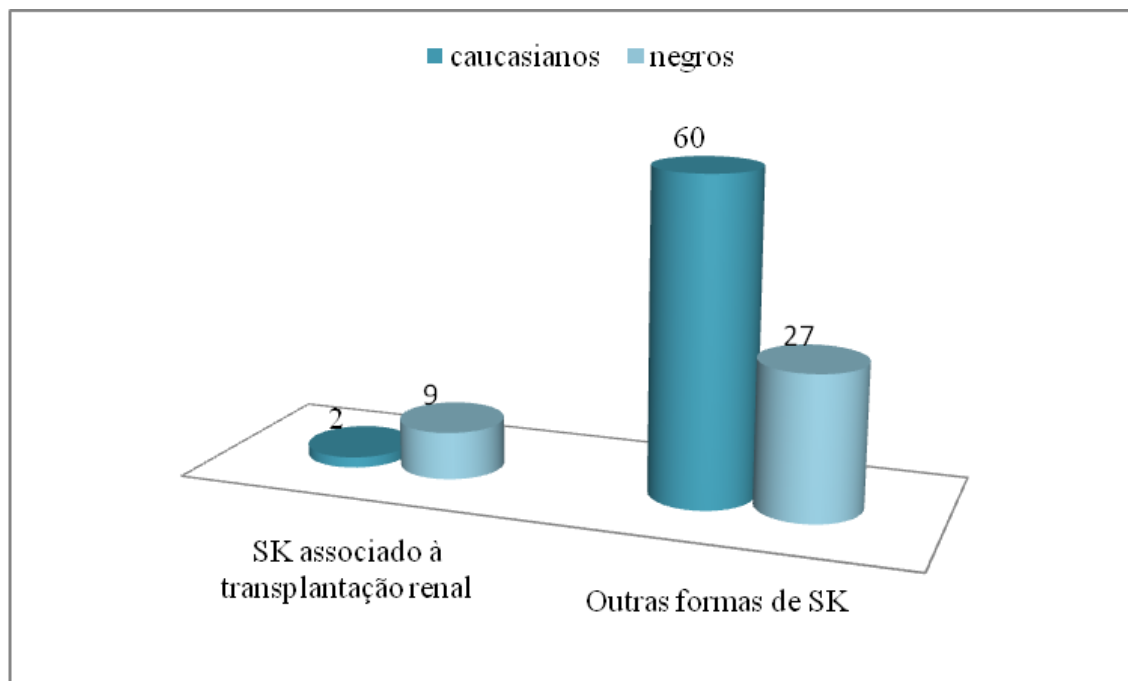
QT, quimioterapia; RT, radioterapia

- Transplantação renal

A causa de imunossupressão nos doentes avaliados neste estudo foi a transplantação renal. Não houve casos de transplantação de outros órgãos na população estudada.

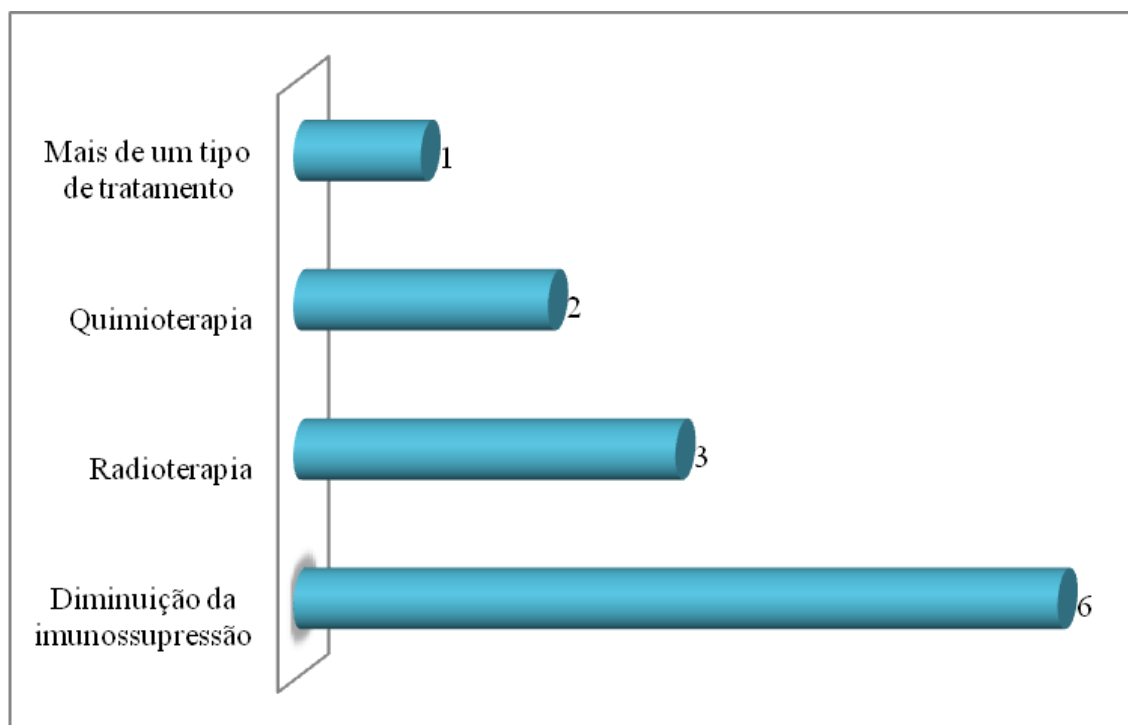
Na população estudada, a raça negra foi significativamente encontrada com mais frequência entre os doentes submetidos a transplantação renal, com nove doentes do total de 13 pertencentes a este grupo ($p = 0,002$, $\Phi = V = 0,33$) (Figura 26, Anexo 10A, B e C). Além disso, a idade da primeira recidiva neste grupo de doentes foi significativamente menor quando comparada à dos outros grupos deste estudo (mediana: 36,5 anos de idade; forma clássica: 71,5 anos, forma endêmica: 57,5 anos, forma associada a VIH: 51 anos) ($p = 0,022$, $MW:U = 56$) (Anexo 11). Em relação ao tipo de tratamento realizado, menos doentes foram submetidos à quimioterapia para o SK e o maior número de doentes passaram somente pela redução da imunossupressão associada à transplantação, sendo o número de doentes dois e seis, respetivamente (Figura 27). A média de idade foi de 44,85 anos e a de meses entre a transplantação e o diagnóstico de SK foi de 14. A sobrevida média após o diagnóstico desta forma de SK foi de 61,33 meses. Três doentes deste grupo faleceram e em um deles o SK apresentava, na altura do óbito, lesões cutâneas e pulmonares em progressão, não responsivas ao tratamento. Os dados deste grupo de doentes estão agrupados na tabela 5.

Figura 26.



Relação entre etnia e SK associado à transplantação renal.

Figura 27.



Tipos de tratamento realizados para as lesões de SK nos doentes submetidos à transplantação renal.

Tabela 5. Dados dos doentes com a forma iatrogénica de SK

Forma iatrogénica de SK

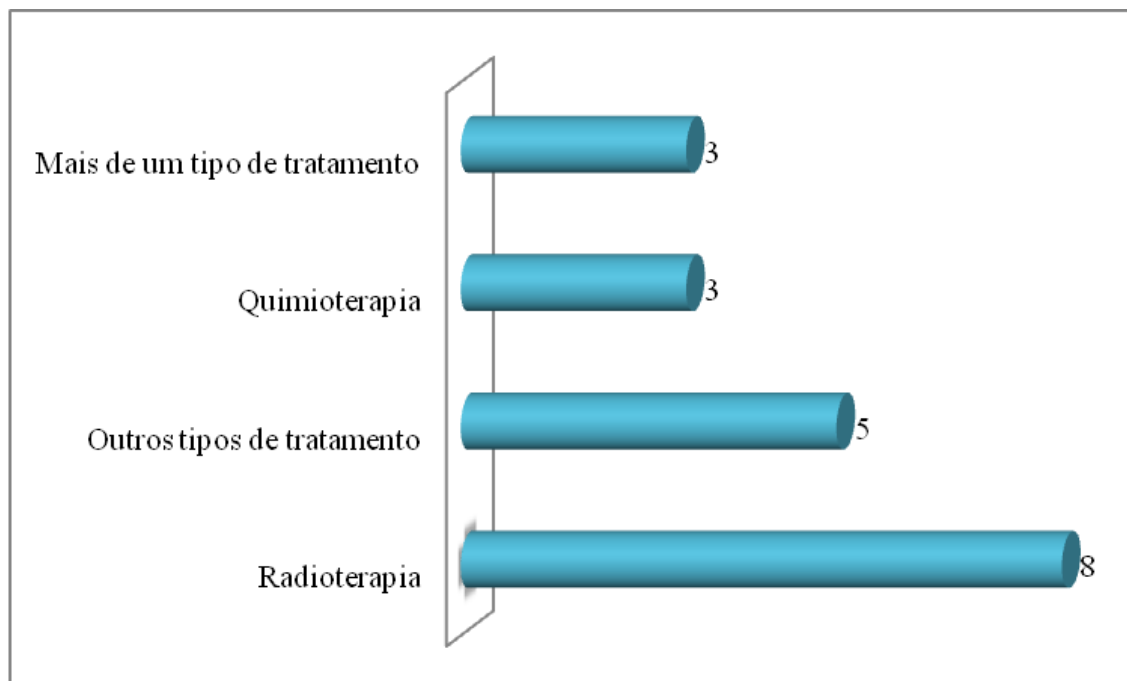
doentes	tratamento	recidivas
<ul style="list-style-type: none"> * 13 doentes (11% da amostra) * 4 doentes (31%) eram do sexo feminino * 9 doentes (69%) eram da raça negra; 2 doentes (15%) eram caucasianos * média de idade ao diagnóstico de SK: 44,8 +- 11,2 anos * um doente apresentou envolvimento visceral da doença * o maior número de casos desta forma (7) ocorreu no último período de estudo (2007-2012) * sobrevida de 61,3 meses * média de tempo entre a transplantação e o diagnóstico das lesões de SK: 14 meses * 3 doentes faleceram neste grupo, um deles apresentava lesões viscerais não responsivas ao tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> * a maior parte dos doentes (6) tratou o SK com redução da imunossupressão usada para controlo da transplantação, com bons resultados * somente 2 doentes foram tratados com QT e 3 com RT 	<ul style="list-style-type: none"> * 4 doentes apresentaram recidiva do tumor * média de idade na primeira recidiva: 42,5 +- 11,6 anos - foi a menor em todas as formas * não houve diferenças significativas entre o número de recidivas nos períodos do estudo

QT, quimioterapia; RT, radioterapia

- SK clássico

Na população estudada, a ocorrência de recidiva foi significativamente mais frequente nos doentes com a forma clássica do SK quando comparada às outras formas de SK estudadas, sendo responsável por oito dos 20 casos totais de recidiva ($p = 0,042$, $\Phi = V = 0,19$) (Anexo 12A, B e C). Os doentes com a forma clássica da doença eram significativamente mais velhos do que os com as outras formas da doença (mediana: 40 anos de idade para os doentes com infeção por VIH, 45 anos para a forma associada à transplantação, 52 anos para o SK endémico e 74,5 para a forma clássica) ($p < 0,0001$, MW:U = 130,5) (Anexo 13), assim como a idade da primeira recidiva foi consequentemente mais alta (mediana: forma clássica = 71,5 anos de idade, forma endémica = 57,5 anos, forma associada a VIH = 51 anos, forma associada à transplantação renal = 36,5 anos) ($p = 0,001$, MW:U = 8) (Anexo 14), sendo a média de idade de 71,96 anos. A sobrevida nestes doentes não apresentou diferença significativa quando comparada à sobrevida das outras formas de SK e possui média de 61,5 meses (61,33 meses para a forma associada à transplantação e 19,22 meses para a forma associada a VIH; nenhum dos doentes com a forma endémica havia falecido até o momento da coleta dos dados para a realização deste estudo) e em nenhum deles o SK foi a causa da morte. Para o tipo de tratamento realizado, um número maior de doentes foram submetidos à radioterapia (oito com a forma clássica e sete distribuídos entre as outras formas de SK) e menor para a quimioterapia (três doentes com SK clássico *versus* 32 doentes com as outras formas da doença) (Figura 28). Os dados deste grupo de doentes estão agrupados na tabela 6.

Figura 28.



Tipos de tratamento realizados para as lesões de SK nos doentes com a forma clássica da doença.

Tabela 6. Dados dos doentes com a forma clássica de SK.

Forma clássica de SK

doentes	tratamento	recidivas
<ul style="list-style-type: none"> * 26 doentes (22% da amostra) * 7 doentes (27%) eram do sexo feminino * média de idade ao diagnóstico de SK: 71,6 +- 11,4 anos * o maior número de casos desta forma (13) ocorreu no último período de estudo (2007-2012) * sobrevida de 61,5 meses 	<ul style="list-style-type: none"> * o tratamento mais utilizado para esta forma de SK foi a RT, sendo aplicado em 8 doentes * 3 doentes foram submetidos à QT para o tratamento de SK * em 5 doentes foi realizado exérese cirúrgica, crioterapia ou eletrofulguração das lesões de SK 	<ul style="list-style-type: none"> * 8 doentes apresentaram recidiva do tumor, foi a forma com a maior frequência de recidivas entre as quatro * média de idade na primeira recidiva: 70,6 +- 10 anos * não houve diferenças significativas entre o número de recidivas nos períodos do estudo

QT, quimioterapia; RT, radioterapia

- SK africano

Na população estudada não houve nenhuma associação estatisticamente significativa para esta forma da doença. Dois dos cinco doentes que possuíam a forma endêmica africana de SK sofreram recidiva até o fim da colheita de dados para a realização do estudo. A média de idade dos doentes com esta forma de SK foi de 54,50 anos; a sobrevida não pôde ser calculada porque, até o momento da coleta de dados para o estudo, nenhum dos doentes com a forma endêmica do SK havia falecido. Os dados deste grupo de doentes estão agrupados na tabela 7.

Tabela 7. Dados dos doentes com a forma endémica africana de SK.

Forma endémica de SK

doentes	tratamento	recidivas
* 5 doentes (4,3% da amostra) * nenhum dos doentes era do sexo feminino * média de idade ao diagnóstico de SK: 56,8 +- 6 anos * todos os casos desta forma ocorreram no último período de observação * nenhum dos doentes com esta forma da doentes faleceu até o momento	* 2 doentes foram tratados com QT, 2 com RT e 1 com ambos	* 2 doentes apresentaram recidiva do tumor * média de idade na primeira recidiva: 54,5 +- 9,2 anos

QT, quimioterapia; RT, radioterapia

- Tratamento

O uso de TARV para o tratamento do SK associado a VIH foi o tratamento mais usado nos doentes que já estavam em tratamento para VIH quando do diagnóstico do SK (18 casos) e a quimioterapia foi o tratamento mais usado para o SK quando o diagnóstico deste foi feito sem o doente estar em tratamento específico para VIH (23 casos), porém estes dados não foram estatisticamente significativos. A quimioterapia foi o tratamento mais usado para o SK quando o doente tinha histórico de toxicodependência (10 casos). O tratamento do SK com TARV foi o que apresentou menor número de recidiva, com 2 casos encontrados. Um terço dos doentes tratados com radioterapia apresentou recidiva (cinco doentes em 15). A radioterapia esteve associada com mais frequência a idade de diagnóstico mais elevada do SK, enquanto que a quimioterapia esteve mais frequente com idades menores ($p < 0,0001$, teste de Kruskal-Wallis = 34,88) (Anexo 15). A análise estatística do tipo de tratamento implementado para o SK não evidenciou diferenças significativas em relação à idade de aparecimento da primeira recidiva nem em relação à sobrevida entre as diferentes formas a doença.

- Distribuição temporal dos casos de SK

O sexo masculino foi menos frequente no segundo período e mais no terceiro (18 e 51 casos), ao contrário do que aconteceu com as mulheres (12 e oito casos) ($p = 0,018$, $\Phi = V = 0,26$) (Anexo 16A, B e C). Em relação às recidivas, estas foram mais frequentes no terceiro período, com 11 quando comparado com os dois primeiros, que tiveram sete e dois casos respetivamente, embora essa diferença não seja estatisticamente significativa. O número de casos de todas as formas de SK foi maior no último período, porém em nenhuma das formas

este aumento foi estatisticamente significante. O SK associado a VIH apresentou 16 casos no primeiro período, 24 no segundo e 34 no terceiro; o SK associado à transplantação renal teve cinco, um e sete casos; o SK clássico apareceu em oito, cinco e treze doentes e todos os casos de SK endémico surgiram no terceiro período. A sobrevida após o diagnóstico de SK foi significativamente maior no primeiro período em relação aos seguintes, sendo a sobrevida do segundo período a menor de todas as três (teste de Kruskal-Wallis, $p = 0,006$) (Anexo 17); a sobrevida média foi de 30,6 meses para todas as formas de SK.

DISCUSSÃO

O Sarcoma de Kaposi é um tumor vascular de baixo grau de malignidade que acomete principalmente a pele e menos frequentemente as mucosas e órgãos internos². É causado por HHV-8, vírus linfotrópico que também pode ser fator causal de outras doenças, como o linfoma de efusão primária e vários casos da doença multicêntrica de Castleman⁷. Embora a infecção pelo vírus seja fator indispensável para o desenvolvimento da doença, não parece ser o único, sendo a imunossupressão um dos mais importantes identificados até o momento^{47,49}. Pode ser dividido de acordo com a epidemiologia em quatro tipos: SK clássico, SK endêmico africano, SK iatrogénico e SK epidémico/associado à infecção por VIH. As quatro formas epidemiológicas apresentam as mesmas manifestações clínicas, porém perfis distintos de indivíduos acometidos^{1,23}. Pode ter uma relação de até 15 homens para cada mulher afetados pela doença, dependendo da forma clínica¹. Com o advento da epidemia da SIDA, causada pela infecção por VIH, o número de casos de SK aumentou de forma súbita, fato que inclusive levou à associação do HHV-8 com a doença³, no entanto começou a diminuir com o decorrer do tempo, principalmente após a instituição da TARV^{42,43}.

Os casos de SK clássico têm vindo a aumentar com o passar dos anos, assim como a idade do primeiro diagnóstico dos doentes por ele acometidos^{1,30,31}. Também em relação aos casos de SK associado à transplantação de órgãos internos há relatos de que o seu número tem aumentado com o passar dos anos^{11,38}. Existem inúmeras modalidades terapêuticas para o controlo da doença, porém nenhuma é específica para o HHV-8. Cada caso deve ser avaliado individualmente antes da escolha do tratamento a ser instituído e a maior parte dos doentes beneficia de esquemas que estimulem de alguma forma o sistema imune, seja diminuição da

imunossupressão nos transplantados ou a TARV nos com infeção por VIH. Nos casos onde não há uma causa evidente de imunossupressão, ou quando a abordagem anterior não obtiver resultado satisfatório, pode ser usada quimioterapia, radioterapia, exérese cirúrgica, dentre outros^{49,50}.

As principais limitações deste estudo foram a dimensão da população estudada, sobretudo a de algumas variantes de SK como a endémica africana e a falta de dados nos processos, como etnia, data de diagnóstico da infeção por VIH, tratamento realizado para o SK, informação sobre o tratamento da infeção por VIH, tempo de evolução das lesões de SK, contagem de células CD4 e carga viral de VIH. Informações sobre tabagismo, alcoolismo e a presença de *diabetes mellitus* estavam ausentes na maior parte dos processos clínicos e por isso não foi possível estabelecer nenhuma relação destes dados com as diferentes formas de SK.

Na população estudada, a proporção global entre homens e mulheres afetados foi de 3:1, respetivamente, dado concordante com outras séries semelhantes^{62,63}. Na análise individual de todas as formas de SK, a forma associada à infeção por VIH e a clássica apresentaram a mesma proporção (três homens para cada mulher); na forma iatrogénica a proporção foi de 2:1. Estes dados são compatíveis com os descritos na literatura¹, com a exceção dos casos de SK endémico africano. Nesta última forma não foram encontradas mulheres afetadas pela doença. Isto pode ser explicado por dois motivos: em primeiro lugar, como acontece nas outras formas da doença, o SK endémico africano também é mais comum em homens do que em mulheres, o que, por si só, justificaria este achado. Além disso, o SK endémico africano acomete indivíduos de origem africana e como estes indivíduos correspondem a uma menor parte da população de Portugal, é esperado que esta seja a forma da doença com menos casos ocorridos dentro da população estudada. No estudo comparativo entre homens e mulheres afetadas pelo tumor, a raça negra foi mais frequente entre as mulheres, apesar de nenhum dos

casos de SK endêmico africano ter sido diagnosticado em mulheres. As mulheres da raça negra foram mais frequentes na forma iatrogénica e constituíram quase a metade dos indivíduos de raça negra com a forma epidémica do SK (dez dos 22 doentes de raça negra e infeção por VIH). Este achado pode sugerir maior risco de desenvolvimento de SK em mulheres de raça negra, na população estudada, quando o tumor está associado a alguma forma de imunossupressão.

Em relação às diferentes variantes da doença, os resultados encontrados também foram semelhantes a outras séries já publicadas^{62,63} e que apresentavam população semelhante à deste estudo, com predominância de casos de SK epidémicos/associados à infeção por VIH.

Quase 6% dos doentes da amostra possuíam SK com envolvimento visceral. Em comparação com outros trabalhos semelhantes⁶³, onde o acometimento visceral chegou a 14,3%, pode-se dizer que poucos doentes apresentaram acometimento de órgãos internos. Dos sete doentes com a forma visceral, seis tinham SK epidémico e dois faleceram menos de um ano após o diagnóstico; um dos doentes tinha a forma iatrogénica do SK e também apresentou curso agressivo, com óbito poucos meses após o diagnóstico do tumor. Porém, os quatro doentes restantes apresentaram melhoria parcial ou total das lesões internas e cutâneas com o tratamento direcionado para o SK, que foi a quimioterapia em todos os casos.

A presença de doença nas mucosas foi bastante menor nos doentes incluídos neste trabalho em comparação com um estudo semelhante realizado na Espanha⁶³, com apenas 5% dos doentes *versus* 46,4% na série espanhola. Das lesões exclusivamente cutâneas, mais da metade estavam presentes apenas nos membros inferiores, dado compatível com a literatura existente¹.

A maior parte dos doentes incluídos neste trabalho possuía SK associado à infecção por VIH, sendo quase a totalidade infetados por VIH1. O maior número de doentes com infecção por VIH1 corresponde ao esperado, uma vez que VIH2 é encontrado, predominantemente, em países da África ocidental, como Guiné-Bissau, Gambia, Senegal, Cabo Verde, entre outros⁶⁴. Do pequeno grupo de doentes com infecção por VIH2, três estavam infetados também por VIH1; dois desse grupo eram provenientes de Cabo Verde e um da Guiné-Bissau. Os dois outros doentes não tinham no processo clínico informações sobre a nacionalidade.

O número de casos de SK associado à infecção por VIH apresentou aumento progressivo com o passar do tempo na população estudada (apesar deste aumento não ter sido significativo) e manteve-se como a forma mais prevalente em todos os períodos estudados. De forma contrária a alguns trabalhos existentes na literatura, não foi encontrado o decréscimo ou estabilização do número de casos de SK associados à infecção por VIH^{42,43}.

A relação entre a forma de SK associado a VIH e a infecção por vírus da hepatite C não é surpreendente, já que até cerca de 30% dos doentes com infecção por VIH também podem apresentar infecção por vírus da hepatite C (VHC)⁶⁵. No que diz respeito à toxicodependência, por esta ser um dos fatores de risco para a infecção por VIH⁶⁶, a associação entre os dois já era esperada. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de três milhões dos 16 milhões de toxicodependentes são portadores da infecção por VIH⁶⁷. A relação entre hepatite C e toxicodependência nos doentes incluídos neste estudo está provavelmente associada à própria infecção por VIH, já que não foi observada nenhuma relação destes fatores com as outras formas de SK.

Uma percentagem um pouco maior de doentes apresentou o primeiro diagnóstico de SK já no decurso da infecção por VIH em relação aos que tiveram este diagnóstico

anterior/concomitante ao diagnóstico desta infecção (47% *versus* 42%, respectivamente; 35 e 31 doentes). No entanto, dos 35 doentes que tiveram o diagnóstico de SK após o de infecção por VIH, somente 15 já estavam medicados com anti-retrovirais de forma regular quando foi feito o diagnóstico; os outros 20 doentes faziam tratamento de forma irregular, não faziam nenhum tratamento ou não essa informação não estava disponível nos processos clínicos.

Três doentes apresentaram as lesões de SK poucos tempo (dois ou três meses) após o início da TARV; todos possuíam contagem de células CD4 acima de 250/mm³ e carga viral de VIH indetetável, constituindo assim três casos de SK associado à SIRS (4% dos 74 doentes com esta forma da doença). A SIRS caracteriza-se pela deterioração clínica pouco tempo depois do início da TARV nos doentes com infecção por VIH e, geralmente, apresenta-se com uma infecção oportunista, embora o desenvolvimento de neoplasias também possa ocorrer⁶⁸. Os outros 12 doentes que faziam tratamento para a infecção por VIH na altura do diagnóstico de SK usavam uma combinação de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleósidos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (ITRNN) e inibidores da protease (IP); oito deles usavam esquemas terapêuticos que incluíam pelo menos um IP no momento do diagnóstico do SK. Alguns trabalhos já publicados mostram um papel protetor dos IPs no desenvolvimento de SK em indivíduos com infecção por VIH⁶⁹; nesta série, no entanto, dos doentes que apresentaram este tumor, a maioria (66%) estava em uso de pelo menos um IP, inclusive um destes doentes apresentou manifestação visceral da doença. Estes resultados estão de acordo com os trabalhos publicados, mais recentemente, nos quais não se encontra, ainda, diferença concreta entre os medicamentos constituintes da TARV em relação ao desenvolvimento/prognóstico do SK nos indivíduos infetados por VIH⁵⁰.

A TARV foi o tratamento mais usado entre os doentes com SK associado à infecção por VIH, e a sua manutenção foi o tratamento mais usado quando este já havia sido iniciado, sem haver

adição de outras modalidades para controlo do SK. Além disso, entre os doentes com SK associado à infeção por VIH, a TARV foi o tratamento associado a menor número de recidivas. Estes dados reforçam os dados encontrados em outros trabalhos e sugerem um efeito benéfico da TARV no tratamento e prognóstico do SK associado à infeção por VIH⁴⁷.

Catorze doentes com SK associado à infeção por VIH faleceram; destes, somente dois faziam TARV regularmente. Estes dados podem sugerir um papel protetor da TARV na evolução do SK, visto que a maior parte dos doentes que evoluíram de forma desfavorável não estavam sob tratamento para a infeção por VIH ou o faziam de forma irregular.

Um dos doentes com SK associado à infeção por VIH também tinha história de Doença de Castleman, tratada com quimioterapia (esquema CHOP, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) antes do aparecimento das lesões de SK. Há poucos relatos na literatura sobre a associação destas duas doenças, embora possam ambas ser causadas pelo HHV-8^{70,71}.

A maior parte dos doentes incluídos neste estudo com SK associado à infeção por VIH possuía contagem de células CD4 inferior a 200/mm³ na altura do diagnóstico, teve a menor frequência de recidiva (seis doentes, 8% da forma de SK associada ao VIH) e obteve cura parcial ou total das lesões com a terapêutica introduzida em quase todos os casos, tenha sido ela TARV, quimioterapia ou radioterapia. Estes dados são contrários aos de alguns trabalhos mais recentes, nos quais o SK associado à infeção por VIH apresenta a tendência a ser diagnosticado com contagens de células CD4 cada vez mais altas, por vezes superiores a 350/mm³ e a apresentar um curso mais indolente do que os casos com aparecimento antes do advento da TARV ou nos anos iniciais à sua introdução^{44,45}.

A sobrevida desta forma de SK foi a menor de todas as formas avaliadas neste trabalho, e este dado aliado aos últimos dois, poderia ser outro indicativo de que a imunossupressão continua a ser um fator muito importante no desenvolvimento de prognóstico deste tumor nos doentes com infeção por VIH na população estudada. Os doentes com a forma epidémica do SK eram mais novos em relação aos doentes com as outras formas de SK na altura do primeiro diagnóstico deste tumor. Isto era esperado, uma vez que a idade média de surgimento do SK nas formas clássica e endémica africana é, de acordo com a literatura, mais alta (64 e 40 anos de idade, respetivamente¹) e os casos de transplantação podem ocorrer em praticamente todas as idades, dependendo da doença de base que leva a este procedimento.

O segundo grupo com maior número de casos foi o da forma clássica de SK. Esta foi a forma que mais apresentou recidivas entre as quatro estudadas, o que demonstra a característica indolente desta forma de SK, já descrita na literatura¹. Outro dado que foi compatível com os relatos disponíveis foi a idade de diagnóstico do primeiro episódio de SK, que foi de 74,5 anos (mediana); neste caso foi um pouco mais elevada do que o descrito, porém em concordância com alguns trabalhos que mostraram um aumento progressivo da idade de diagnóstico desta forma de SK ao longo dos anos^{30,31}. O tratamento mais frequente para esta forma de SK na população estudada foi a radioterapia e outros, como exérese cirúrgica, eletrofulguração e crioterapia.

No grupo dos doentes com a forma clássica de SK, dois deles faziam uso de corticosteróide oral em baixas doses diárias e de forma crónica (prednisolona 10mg/dia e 5mg/dia); um deles usava, há cerca de dois anos, para controlo de uma recidiva de cancro de próstata diagnosticada no ano de 2008 antes do surgimento das lesões cutâneas de SK e o outro usava para controlo de arterite temporal, também há pelo menos um ano, de acordo com os relatos nos processos clínicos. Ambos apresentaram lesões nos membros inferiores, sem

envolvimento de órgãos internos. O uso crónico de corticosteróide pode ser um dos fatores de risco para o desenvolvimento de SK clássico e pode ter sido primordial nestes dois casos²⁸. Outro doente com SK clássico tinha infeção por VHC e estava sob tratamento com IFN α peguilado e ribavirina há três meses, período após o qual surgiram as lesões de SK. Este foi um achado inesperado, uma vez que o IFN α é um dos tratamentos para o SK e não um fator desencadeante^{72,73}. Este doente também era toxicodependente e fazia uso de substâncias ilícitas por via inalatória e, embora não tivesse nenhum outro dado no processo clínico que favorecesse o desenvolvimento de SK, não houve tempo de seguimento suficiente para identificar algum que pudesse ainda não ter se manifestado (teve o diagnóstico em 2010).

A maioria das lesões de SK dos doentes com a forma clássica eram únicas ou em pequena quantidade, limitadas a áreas como mãos e pés e não tiveram outras repercussões na saúde dos doentes atingidos, não sendo necessários tratamentos mais agressivos para adequado controlo da doença. Apesar de não ter sido significativo, também esta forma de SK teve mais casos diagnosticados no último período estudado quando em comparação com os outros dois, o que pode indicar o aumento da incidência da doença nesta população, assim como em outros estudos publicados^{30,31,74}, ou simplesmente o aumento da referenciação dos doentes do serviço da nefrologia para a dermatologia, com um aumento subsequente do número de casos registados.

No grupo de doentes com SK associado à transplantação renal, indivíduos da raça negra foram encontrados em maior número em relação aos caucasianos, constituindo mais da metade dos casos (nove de 13 doentes). Isto pode ser explicado pelo perfil dos doentes submetidos à transplantação renal no HSM. Nos casos estudados, sete dos doentes de raça negra eram provenientes de países africanos (dois em Cabo Verde, Angola e Guiné-Bissau,

um em São Tomé e Príncipe; em dois doentes o dado referente à nacionalidade não constava dos processos clínicos analisados), muitos dos quais estão em Portugal ao abrigo de acordos de saúde com os países africanos de língua oficial portuguesa. Dos 13 doentes com esta forma, quatro tiveram pelo menos uma recidiva e todos faziam uso de sirolimus para controlo adequado da imunossupressão necessária após a transplantação, que foi iniciado antes do surgimento das lesões. Estes dados são contrários aos de alguns artigos publicados que salientam o papel protetor do sirolimus em relação ao SK pós-transplante de órgãos sólidos e podem sugerir maior suscetibilidade ao desenvolvimento de SK quando em uso desta medicação nos doentes deste estudo⁵³, uma vez que todos os que apresentaram recidiva neste grupo faziam uso de sirolimus.

Um doente com a forma iatrogénica de SK apresentou curso agressivo e eventualmente fatal da doença, com acometimento cutâneo e pulmonar, falecendo pouco mais de um ano após a transplantação.

A idade da primeira recidiva foi menor neste grupo de doentes em comparação com as outras formas de SK e pode ser explicado pelo fato que os doentes que apresentaram recidiva a tiveram pouco tempo após o primeiro diagnóstico e dos quatro, dois tinham menos de 35 anos de idade, tanto no primeiro diagnóstico quanto na primeira recidiva.

A terapêutica mais frequente neste grupo de doentes para o SK foi a redução da imunossupressão; também foi a que apresentou melhores resultados a longo prazo, sem que nenhum destes doentes tivesse apresentado recidiva até o momento da coleta dos dados. Os outros sete doentes fizeram, em ordem decrescente de frequência, radioterapia (três doentes), quimioterapia (dois doentes) ou a combinação destes dois tratamentos (um doente); em um doente não foi possível saber o tratamento realizado. Os dois doentes que foram submetidos à

quimioterapia para controlo das lesões de SK apresentaram recidiva, assim como dois dos três doentes que foram submetidos à radioterapia. Em um doente que fez radioterapia, também foi feita a diminuição da imunossupressão e este doente não apresentou recidiva até o presente momento. Estes dados estão de acordo com os já existentes na literatura, de que a principal abordagem terapêutica do SK nos doentes submetidos à imunossupressão é a diminuição da mesma⁶.

O tempo médio entre a transplantação e o surgimento das lesões de SK foi de 14 meses, o que está de acordo também com dados já publicados^{36,38,39}.

O menor número de casos de SK neste estudo correspondeu à forma endémica africana da doença e as análises dos dados desta forma da doença não mostraram nenhuma informação diferente das já descritas na literatura. Nesta série, a idade média dos doentes acometidos foi compatível com a literatura¹. Todos os casos de SK endémico africano foram diagnosticados no último período (2007-2012) e este dado pode indicar a tendência ao aumento do número de casos desta forma de SK ou uma maior referenciação destes doentes à consulta de dermatologia. Dois destes doentes apresentaram recidiva, um que foi tratado no primeiro episódio com quimioterapia (doxorrubicina) e o outro com radioterapia e o mesmo tipo de tratamento foi realizado na recidiva em ambos. Os outros três que não apresentaram recidiva até o momento da coleta dos dados também fizeram o tratamento com quimioterapia (dois doentes) e radioterapia (um doente); nenhum doente faleceu ou apresentou acometimento visceral do SK. Entretanto, como todos os casos ocorreram no último período de observação (todos entre 2009 e 2011), não foi possível fazer uma análise adequada destas variáveis.

A quimioterapia foi o tratamento mais utilizado, tendo sido feito em 35 dos 103 doentes nos quais este dado esteve disponível. Foi o tratamento mais frequente entre os doentes com

infecção por VIH que tiveram o diagnóstico do SK na mesma época que o desta infecção, sendo a TARV o segundo mais frequente nestes casos. Também esteve associada aos doentes com infecção por VHC, mas isto está provavelmente correlacionado com a infecção por VIH já que todos os doentes com infecção por VHC, exceto um, também tinham infecção por VIH.

Os doentes incluídos neste estudo que foram tratados com quimioterapia apresentaram idades menores do que os doentes que fizeram os outros tratamentos (radioterapia, diminuição da imunossupressão, exérese cirúrgica) e isto mais uma vez está associado aos doentes com infecção por VIH, que também apresentaram média de idade na altura do diagnóstico de SK inferior às demais formas epidemiológicas deste tumor. A escolha desta modalidade terapêutica, provavelmente, deveu-se às características das lesões e à associação a VIH, casos nos quais a evolução do SK tende a ser mais agressiva.

A radioterapia foi o tratamento que esteve mais associado a recidivas em relação aos outros estudados neste trabalho (1/3 dos casos) e também esteve associado às idades mais elevadas na altura do diagnóstico do SK, fato que pode ser explicado por ter sido o tratamento mais usado nas formas clássica (11 dos 26 doentes) e endémica africana (três dos cinco doentes).

Metade dos casos incluídos neste estudo foram diagnosticados no último período de avaliação, ou seja, de 2007 a 2012 e todas as formas de SK apresentaram o maior número de casos neste período. Embora estes números não tenham sido significativos, podem indicar um aumento na incidência do SK, de acordo com outros trabalhos publicados^{31,38}. O sexo masculino apresentou em todos os períodos mais casos do que o feminino; no entanto, entre os anos de 2001-2006, o número de mulheres acometidas pelo tumor foi maior do que o esperado. Esta distribuição entre os sexos está de acordo com os dados disponíveis na literatura¹.

As recidivas foram mais comuns no terceiro e último período de observação. O maior número de recidivas no último período pode estar associado aos casos de SK endêmico (tanto o primeiro diagnóstico quanto as recidivas desta forma ocorreram no último período) e SK iatrogénico (todas as recidivas desta forma ocorreram no último período), visto que as formas epidémica e clássica da doença apresentaram sempre o mesmo comportamento nos três períodos do estudo em relação às recidivas (o epidémico apresentou dois casos de recidiva em cada um dos períodos e o clássico três, dois e três casos no primeiro, segundo e terceiro período, respetivamente).

A sobrevida após o diagnóstico de SK foi maior no primeiro período e menor no segundo, sendo a maior parte dos óbitos registados em doentes com a forma epidémica do SK em todos os períodos. Resultados semelhantes já foram encontrados em outras séries^{75,76}. Esta diferença no número de casos pode indicar o efeito benéfico da TARV para os indivíduos acometidos por VIH no que diz respeito à menor chance de desenvolvimento de lesões de SK, como indica a queda no número de casos após o primeiro período no qual a terapia tinha sido há pouco introduzida.

CONCLUSÕES

Os casos de SK, na população estudada, têm vindo a aumentar ao longo dos últimos anos, principalmente na forma associada à infeção por VIH. Apesar deste aumento não ter sido estatisticamente significativo, pode indicar que a tendência à diminuição progressiva do número de indivíduos com SK associado à infeção por VIH descrita na literatura não se aplica aos doentes incluídos neste estudo. Nos doentes com infeção por VIH a imunossupressão continua a ter um papel importante no desenvolvimento da doença, com a maioria dos doentes apresentando contagens de células CD4 abaixo de $200/\text{mm}^3$. Os tratamentos que de alguma forma melhoraram a imunidade celular dos doentes (TARV para os infetados por VIH e diminuição da imunossupressão para os submetidos à transplantação renal) foram também os que apresentaram melhores resultados em relação à estabilização ou cura da doença, fato que chama atenção para o papel do sistema imune no desenvolvimento e manutenção do SK. Apesar de quase 20% da amostra ter sofrido, pelo menos, uma recidiva até o momento da colheita dos dados, a maior parte dos doentes apresentou um curso menos agressivo da doença, com o alcance de controlo satisfatório com os tratamentos instituídos.

ANEXOS

Anexo 1. Análise estatística da relação entre etnia e sexo.

A) dados

Tabulação cruzada

			Etnia		Total
			Caucasiana	Negra	
Sexo	Masculino	Contagem	52	22	74
		Expected Count	46,8	27,2	74,0
	Feminino	Contagem	10	14	24
		Expected Count	15,2	8,8	24,0
Total	Contagem		62	36	98
	Expected Count		62,0	36,0	98,0

B) valor de p

Testes de qui-quadrado

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	6,380 ^a	1	,012	,015	,012
Correção de continuidade ^b	5,209	1	,022		
Razão de verossimilhança	6,208	1	,013		
Fisher's Exact Test					
Associação Linear por Linear	6,315	1	,012		
N de Casos Válidos	98				

a. 0 células (,0%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 8,82.

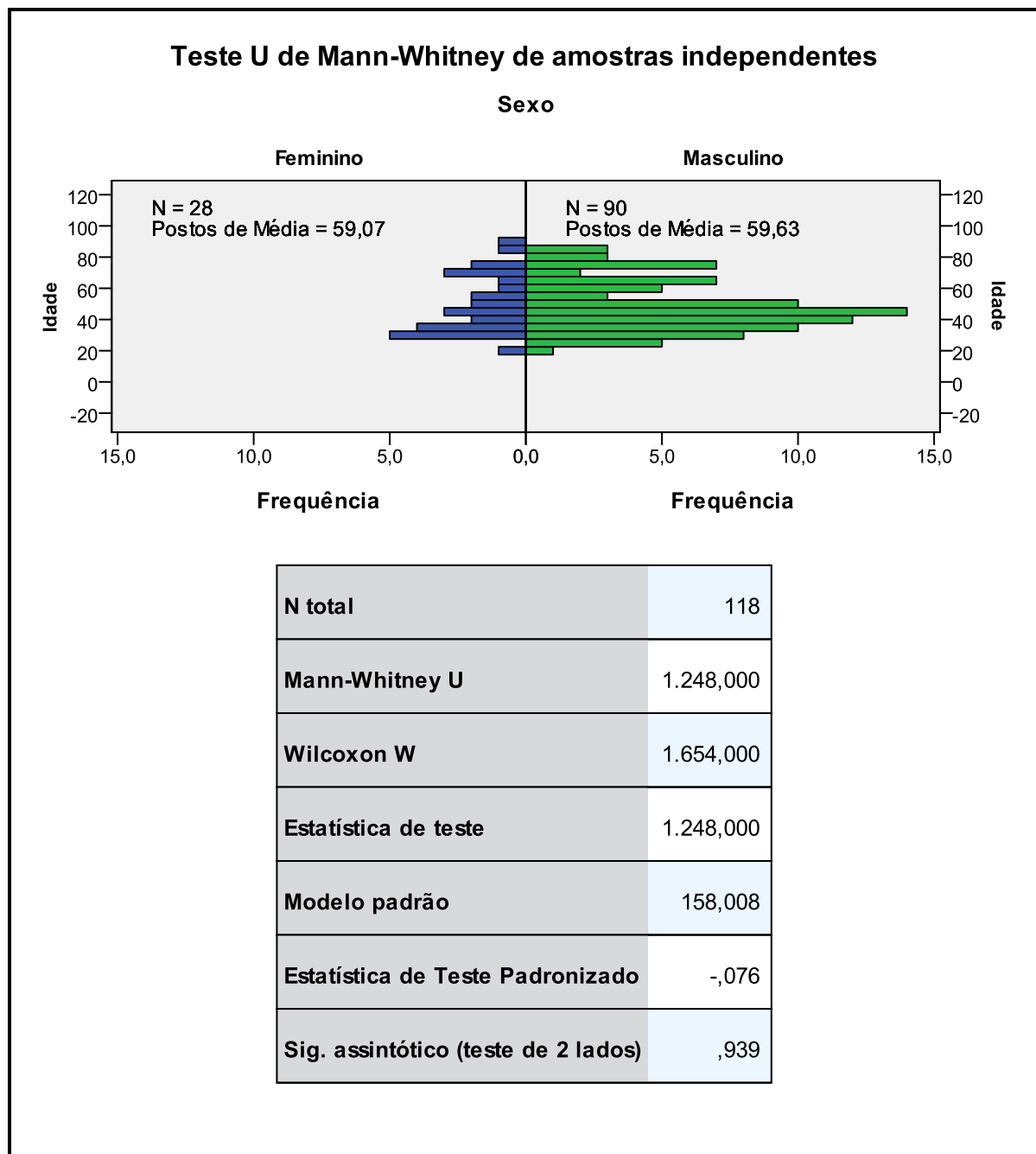
b. Computado apenas para uma tabela 2x2

C) valor de Φ

Symmetric Measures

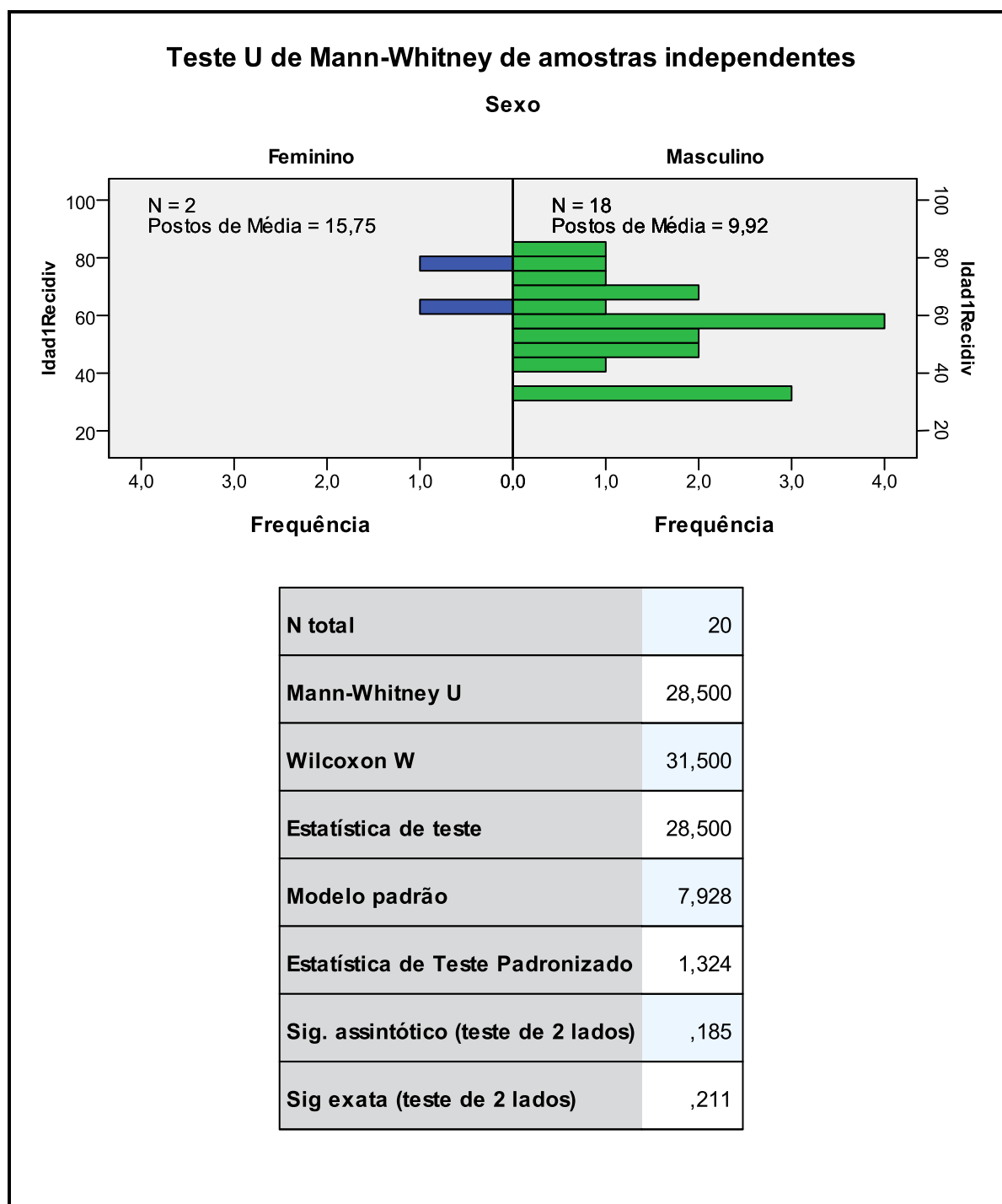
		Valor	Sig. Aprox.
Nominal por Nominal	Phi	,255	,012
	V de Cramer	,255	,012
N de Casos Válidos		98	

Anexo 2.



Análise estatística da relação entre sexo e idade de diagnóstico de SK.

Anexo 3.



Análise estatística da relação entre sexo e idade na primera recidiva de SK.

Anexo 4. Análise estatística da relação entre infecção por VIH e toxicodependência.

A) dados

Tabulação cruzada

			Toxicodependencia		Total
			Sim	Não	
Vih1	Sim	Contagem	17	55	72
		Expected Count	11,0	61,0	72,0
	Não	Contagem	1	45	46
		Expected Count	7,0	39,0	46,0
	Total	Contagem	18	100	118
		Expected Count	18,0	100,0	118,0

B) valor de p

Testes de qui-quadrado

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	9,978 ^a	1	,002	,001	,001
Correção de continuidade ^b	8,388	1	,004		
Razão de verossimilhança	12,455	1	,000		
Fisher's Exact Test					
Associação Linear por Linear	9,893	1	,002		
N de Casos Válidos	118				

a. 0 células (,0%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 7,02.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

C) valor de Φ

Symmetric Measures

		Valor	Sig. Aprox.
Nominal por Nominal	Phi	,291	,002
	V de Cramer	,291	,002
N de Casos Válidos		118	

Anexo 5. Análise estatística da associação entre VIH1 e hepatite C

A) dados

Tabulação cruzada

			HepatiteC		Total
			Sim	Não	
Vih1	Sim	Contagem	13	59	72
		Expected Count	9,2	62,8	72,0
	Não	Contagem	2	44	46
		Expected Count	5,8	40,2	46,0
Total	Contagem		15	103	118
	Expected Count		15,0	103,0	118,0

B) valor de p

Testes de qui-quadrado

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig. exata (2 lados)	Sig. exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	4,753 ^a	1	,029	,045	,024
Correção de continuidade ^b	3,598	1	,058		
Razão de verossimilhança	5,430	1	,020		
Fisher's Exact Test					
Associação Linear por Linear	4,713	1	,030		
N de Casos Válidos	118				

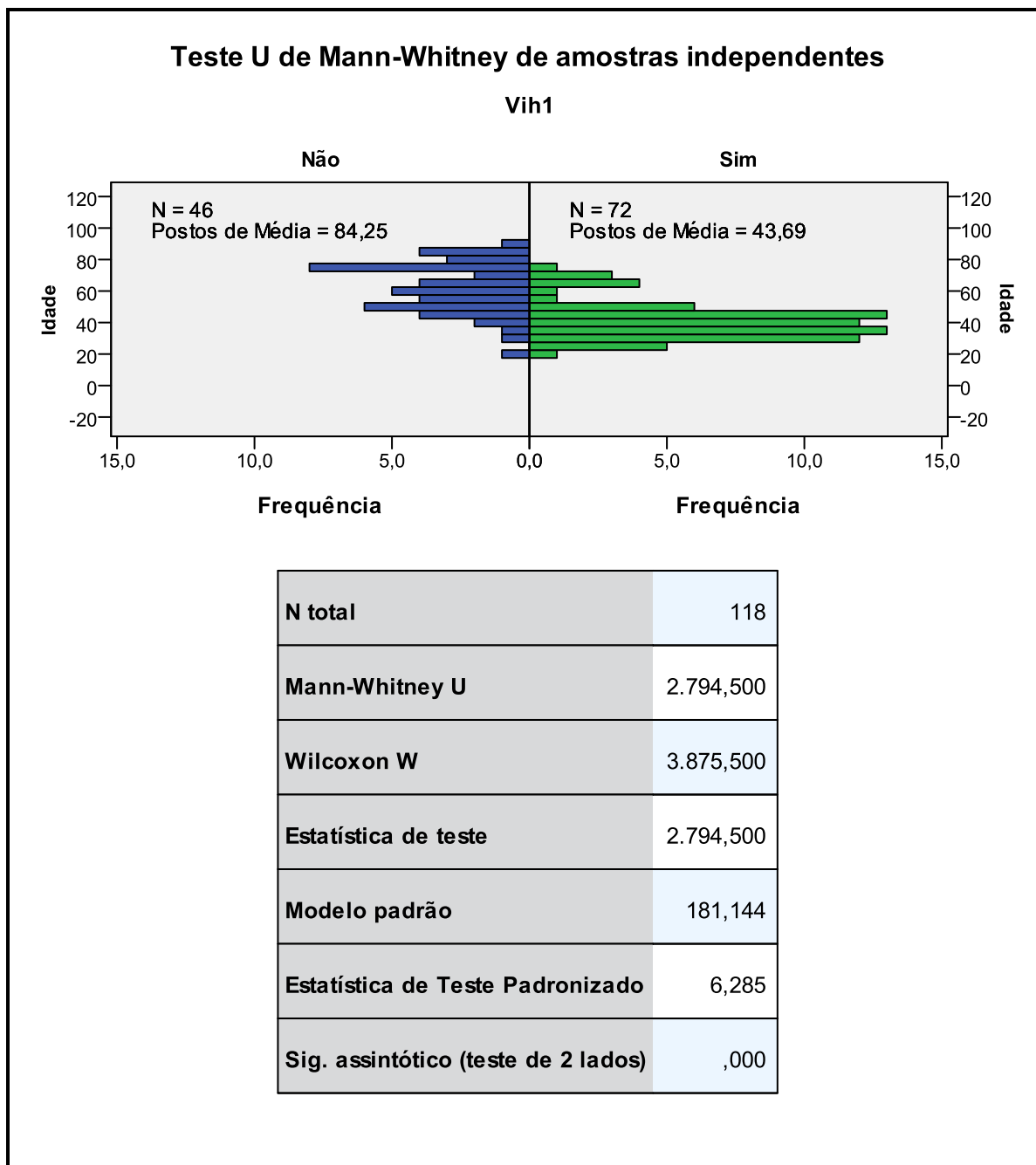
a. 0 células (,0%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 5,85.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

B) valor de Φ

Symmetric Measures

		Valor	Sig. Aprox.
Nominal por Nominal	Phi	,201	,029
	V de Cramer	,201	,029
N de Casos Válidos		118	



Análise estatística da relação entre infecção por VIH e idade do diagnóstico de SK.

Anexo 7. Análise estatística da associação entre VIH e recidiva de SK.

A) dados

Tabulação cruzada

			Recidiva		Total
			Sim	Não	
Vih	sim	Contagem	6	68	74
		Expected Count	12,5	61,5	74,0
	não	Contagem	14	30	44
		Expected Count	7,5	36,5	44,0
Total		Contagem	20	98	118
		Expected Count	20,0	98,0	118,0

B) valor de p

Testes de qui-quadrado

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	11,020 ^a	1	,001		
Correção de continuidade ^b	9,400	1	,002		
Razão de verossimilhança	10,708	1	,001		
Fisher's Exact Test				,002	,001
Associação Linear por Linear	10,926	1	,001		
N de Casos Válidos	118				

a. 0 células (,0%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 7,46.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

B) valor de Φ

Symmetric Measures

		Valor	Sig. Aprox.
Nominal por Nominal	Phi	-,306	,001
	V de Cramer	,306	,001
N de Casos Válidos		118	

Anexo 8. Análise estatística da relação entre SK associado a VIH e tipo de tratamento.

A) dados

Tabulação cruzada

			TratSK						Total
			Radioterapia	Quimioterapia	TARV	Diminuição da Imunospressão	Outros	mais de um tipo de tto	
Vih	sim	Contagem	2	28	34	0	0	3	67
		Expected Count	9,8	22,8	22,1	3,9	3,3	5,2	67,0
	não	Contagem	13	7	0	6	5	5	36
		Expected Count	5,2	12,2	11,9	2,1	1,7	2,8	36,0
Total		Contagem	15	35	34	6	5	8	103
		Expected Count	15,0	35,0	34,0	6,0	5,0	8,0	103,0

B) valor de p

Testes de qui-quadrado

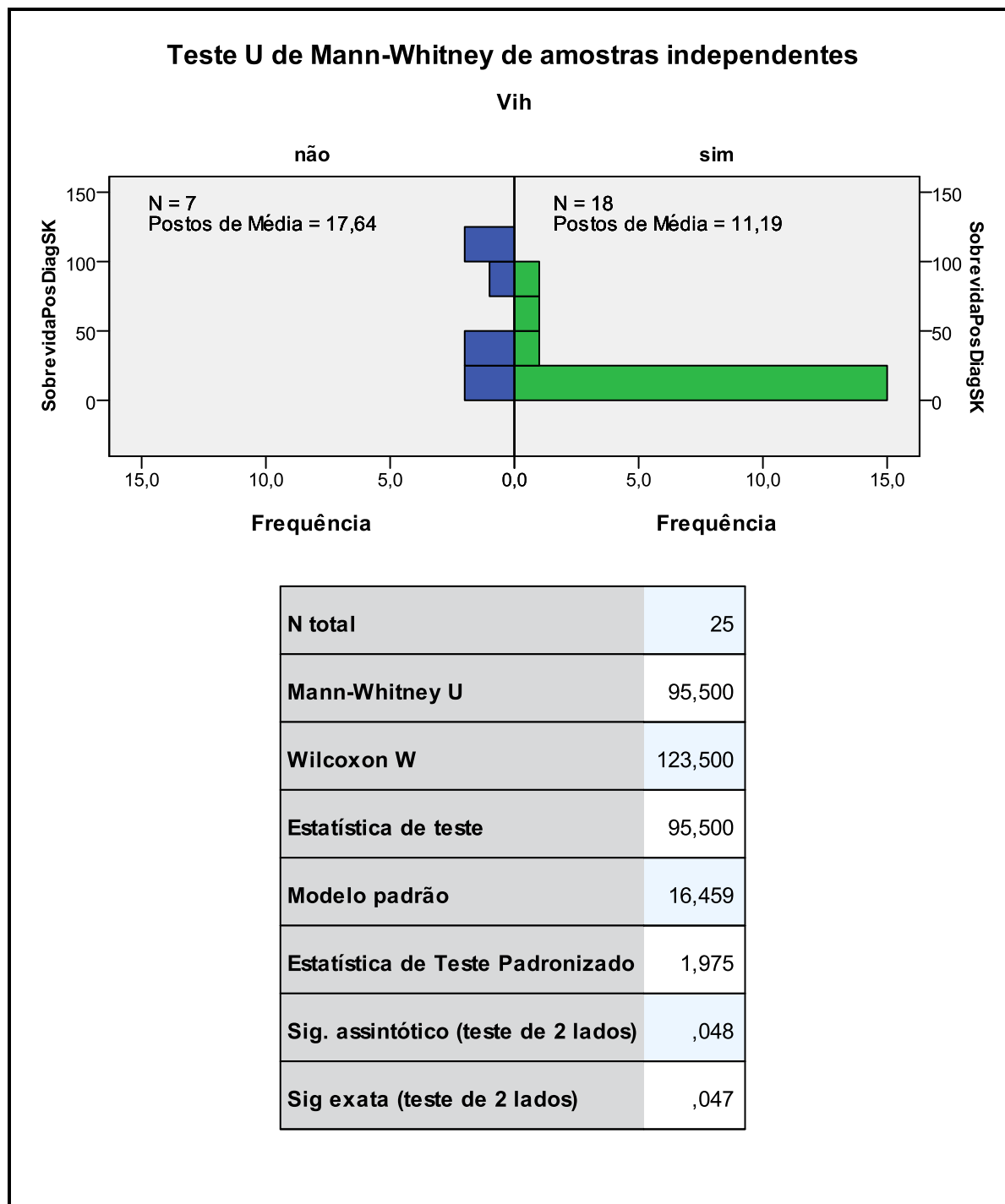
	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	62,498 ^a	5	,000
Razão de verossimilhança	75,919	5	,000
Associação Linear por Linear	1,058	1	,304
N de Casos Válidos	103		

a. 5 células (41,7%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 1,75.

B) valor de Φ

Symmetric Measures

		Valor	Sig. Aprox.
Nominal por Nominal	Phi	,779	,000
	V de Cramer	,779	,000
N de Casos Válidos		103	



Sobrevida da forma de SK associada a VIH.

Anexo 10. Análise estatística da relação entre etnia e SK associado à transplantação renal.

A) dados

Tabulação cruzada

			Etnia		Total
			Caucasiana	Negra	
TranspRenal	Sim	Contagem	2	9	11
		Expected Count	7,0	4,0	11,0
	Não	Contagem	60	27	87
		Expected Count	55,0	32,0	87,0
Total	Contagem		62	36	98
	Expected Count		62,0	36,0	98,0

B) valor de p

Testes de qui-quadrado

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	10,837 ^a	1	,001	,002	,002
Correção de continuidade ^b	8,762	1	,003		
Razão de verossimilhança	10,673	1	,001		
Fisher's Exact Test					
Associação Linear por Linear	10,726	1	,001		
N de Casos Válidos	98				

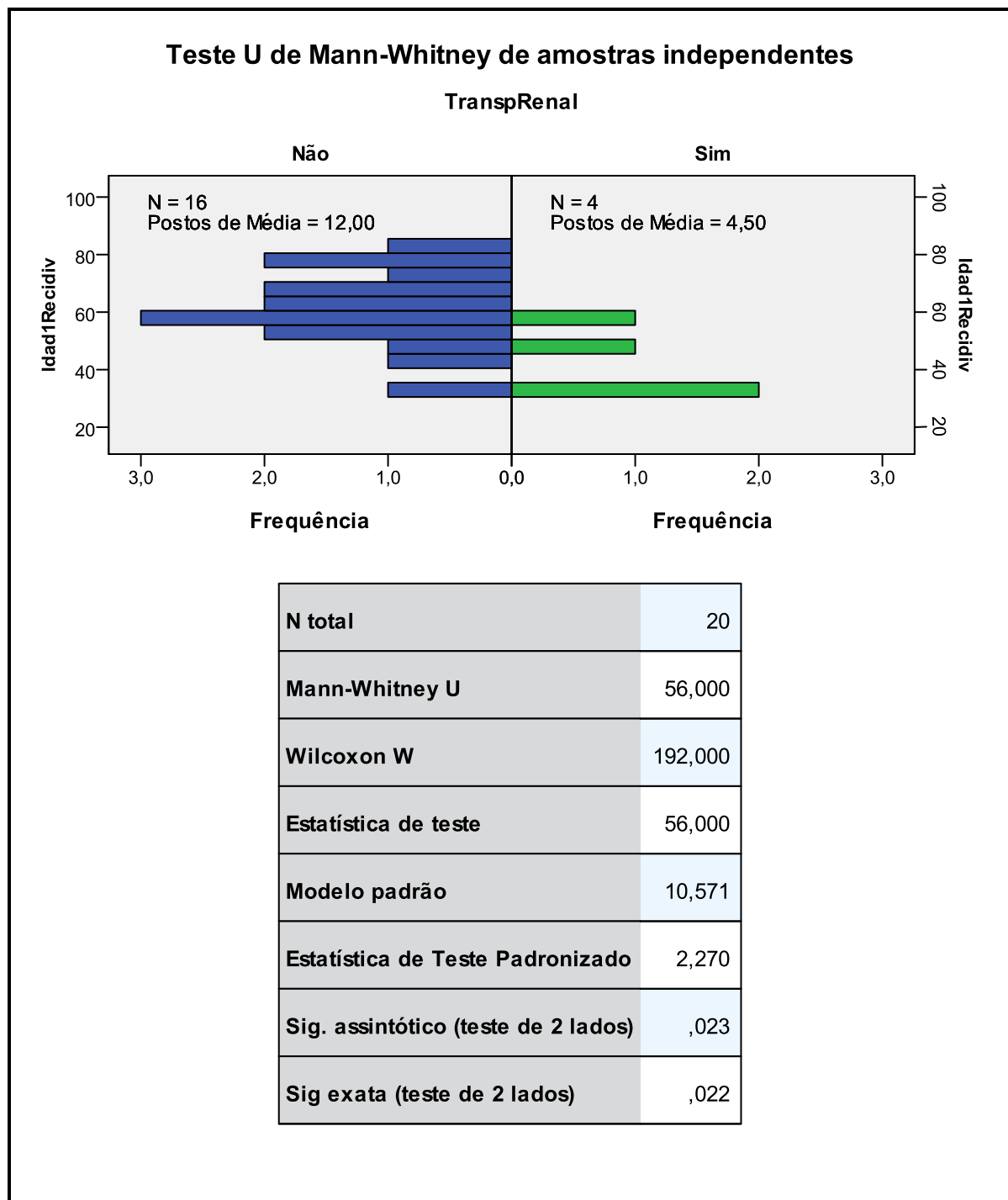
a. 1 células (25,0%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 4,04.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

B) valor de Φ

Symmetric Measures

		Valor	Sig. Aprox.
Nominal por Nominal	Phi	-,333	,001
	V de Cramer	,333	,001
N de Casos Válidos		98	



Análise estatística da idade na primeira recidiva dos doentes com SK associado à transplantação renal.

Anexo 12. Análise estatística da relação entre SK clássico e recidiva.

A) dados

Tabulação cruzada

			Recidiva		Total
			Sim	Não	
SKmediterr	Sim	Contagem	8	18	26
		Expected Count	4,4	21,6	26,0
	Não	Contagem	12	80	92
		Expected Count	15,6	76,4	92,0
Total	Contagem		20	98	118
	Expected Count		20,0	98,0	118,0

B) valor de p

Testes de qui-quadrado

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig. exata (2 lados)	Sig. exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	4,525 ^a	1	,033	,042	,038
Correção de continuidade ^b	3,353	1	,067		
Razão de verossimilhança	4,055	1	,044		
Fisher's Exact Test					
Associação Linear por Linear	4,486	1	,034		
N de Casos Válidos	118				

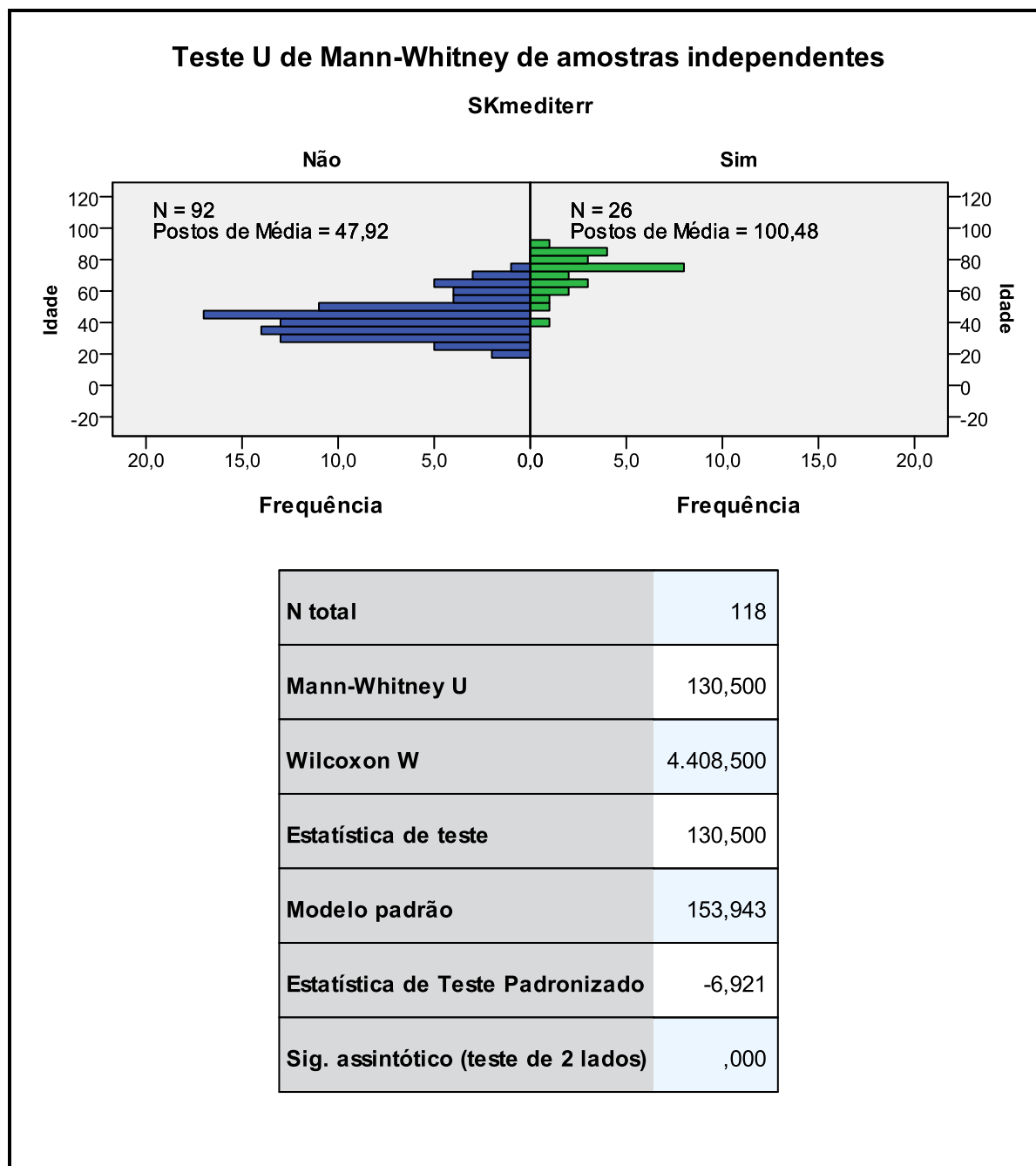
a. 1 células (25,0%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 4,41.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

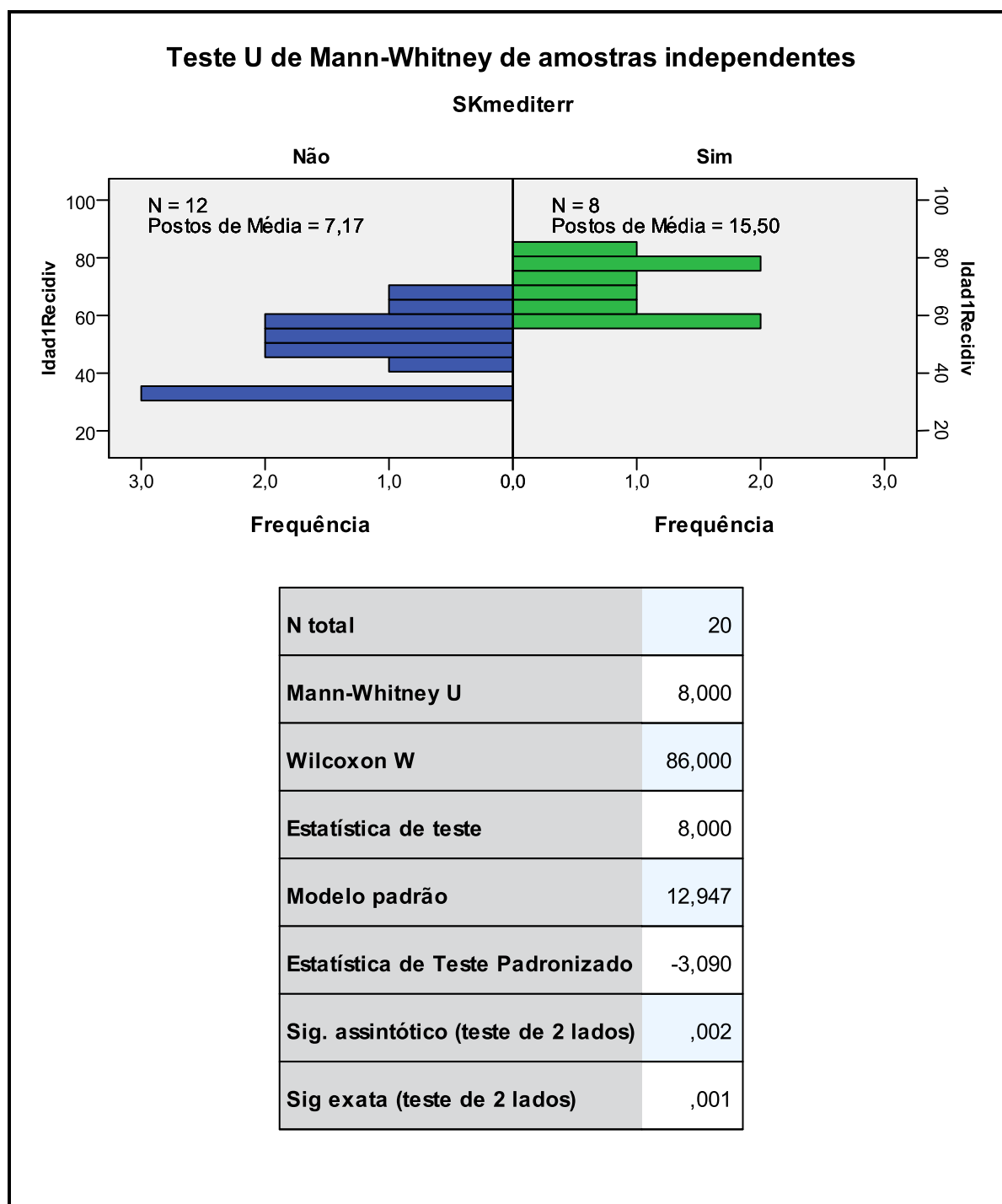
B) valor de Φ

Symmetric Measures

		Valor	Sig. Aprox.
Nominal por Nominal	Phi	,196	,033
	V de Cramer	,196	,033
N de Casos Válidos		118	

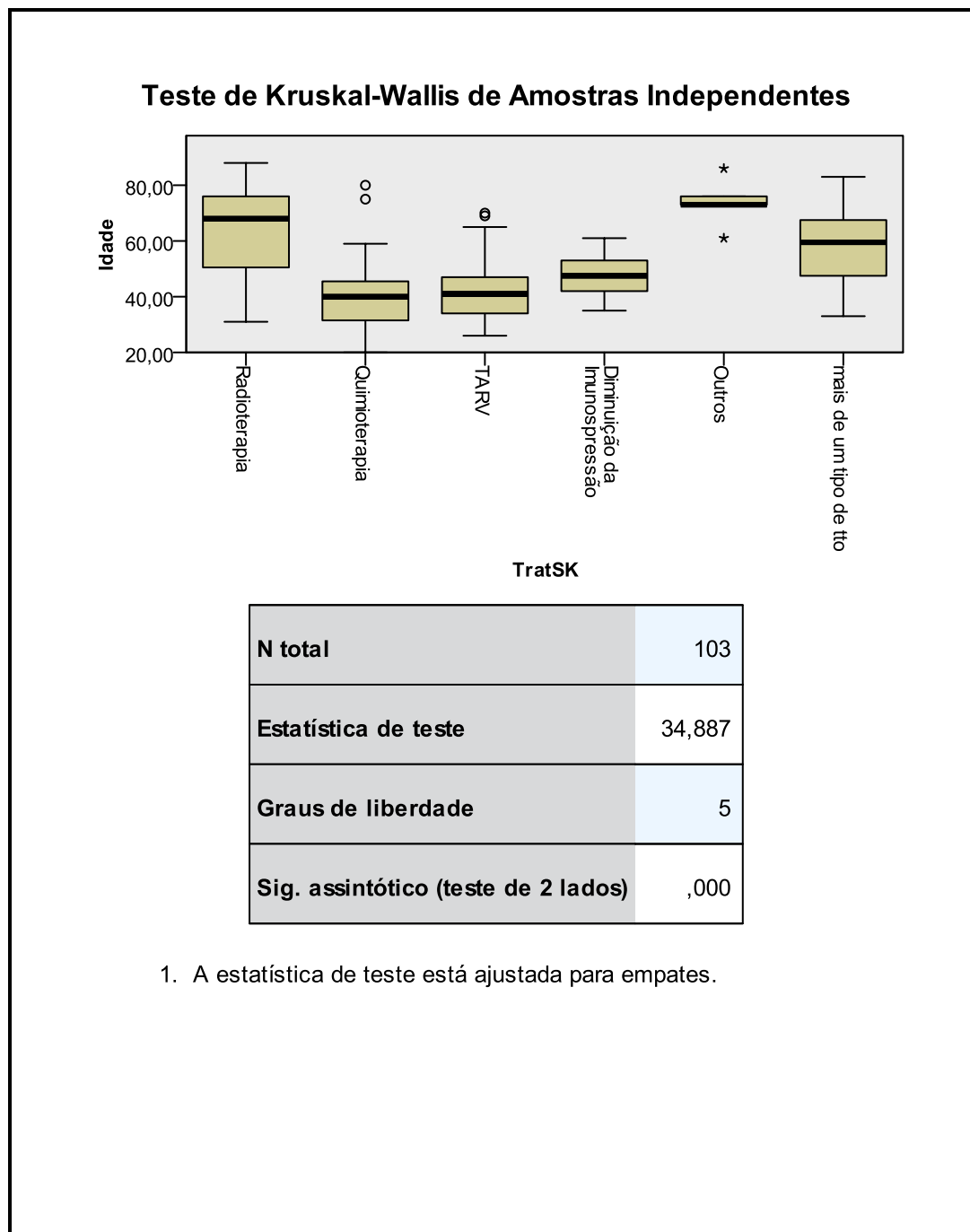


Análise estatística da relação entre o SK clássico e a idade no momento do diagnóstico.



Análise estatística da idade da primeira recidiva nos doentes com SK clássico.

Anexo 15.



Análise estatística da relação entre o tipo de tratamento para o SK e a idade do diagnóstico.

Anexo 16. Análise estatística da distribuição do sexo no período de tempo do estudo.

A) dados

Tabulação cruzada

			Sexo		Total
			Masculino	Feminino	
Intervaloanos	1994 a 2000	Contagem	21	8	29
		Expected Count	22,1	6,9	29,0
	2001 a 2006	Contagem	18	12	30
		Expected Count	22,9	7,1	30,0
	2007 a 2012	Contagem	51	8	59
		Expected Count	45,0	14,0	59,0
	Total	Contagem	90	28	118
		Expected Count	90,0	28,0	118,0

B) valor de p

Testes de qui-quadrado

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	7,998 ^a	2	,018
Razão de verossimilhança	7,937	2	,019
Associação Linear por Linear	3,454	1	,063
N de Casos Válidos	118		

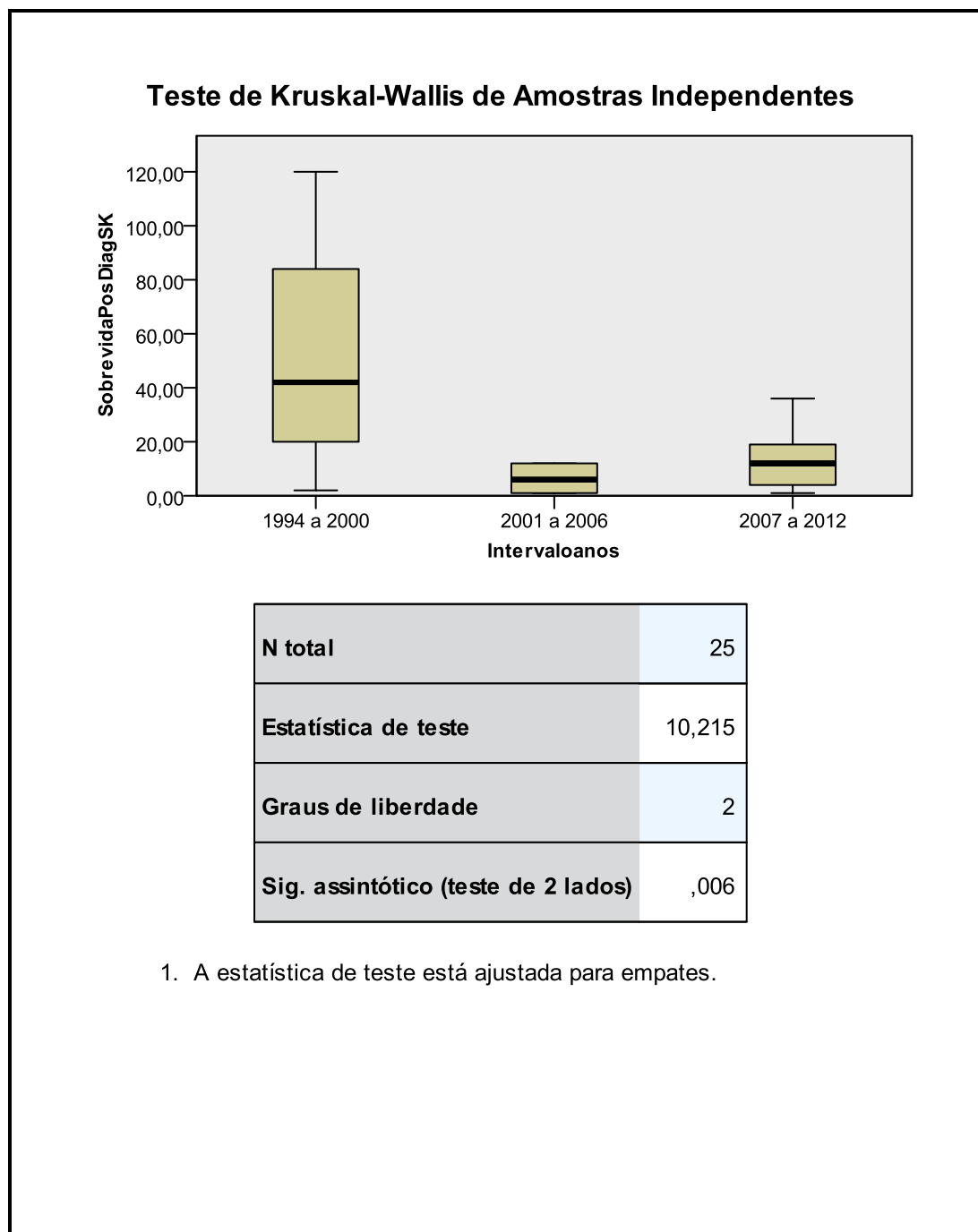
a. 0 células (0,0%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 6,88.

C) valor de Φ

Symmetric Measures

	Valor	Sig. Aprox.
Nominal por Nominal Phi	,260	,018
V de Cramer	,260	,018
N de Casos Válidos	118	

Anexo 17.



Análise estatística da sobrevida após o diagnóstico de SK em relação aos períodos estudados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antman K, Chang Y. Kaposi's Sarcoma. *N Engl J Med* 2000 Apr 6;342(14):1027-38.
2. Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol* 2008 Jul 25;3:31.
3. Chang Y, Cesarman E, Pessin M *et al.* Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* Dec 16;266(5192):1865-9.
4. Cerimele F, Currell F, Ely S *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus can productively infect primary human keratinocytes and alter their growth properties. *J. Virol* 2001 Mar;75(5):2435-43.
5. Westmoreland SV, Mansfield KG. Comparative pathobiology of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and related primate rhadinoviruses. *Comp Med* 2008 Feb;58(1):31-42.
6. Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. *Adv Pharmacol* 2008;56:509-557.
7. Leão JC, Caterino-de-Araújo A, Porter SR *et al.* Human herpesvirus 8 (HHV-8) and the etiopathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002 Jul-Aug;57(4):175-86.
8. Rezaee SAR, Cunningham C, Davison AJ *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus immune modulation: an overview. *J Gen Virol* 2006 Jul;87(Pt 7):1781-804.
9. Mesri EA, Cesarman E, Boshoff C. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. *Nat Rev Cancer* 2010 Oct;10(10):707-19

10. Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8): Epidemiology and pathogenesis. *J Antimicrob Chemother* 2000 Apr;45 Suppl T3:15-27.
11. Boshoff C, Weiss RA. Epidemiology and pathogenesis of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001 Apr 29;356(1408):517-34.
12. Cassar O, Afonso PV, Bassot S *et al.* Novel human herpesvirus 8 subtype D strains in Vanuatu, Melanesia. *Emerg Infect Dis* 2007 Nov;13(11):1745-8.
13. Mendez JC, Procop GW, Espy MJ *et al.* Detection and semiquantitative analysis of human herpesvirus 8 DNA in specimens from patients with Kaposi's sarcoma. *J Clin Microbiol* Aug;36(8):2220-2.
14. Minhas V, Crosby LN, Crabtree KL *et al.* Development of an immunofluorescence assay using recombinant proteins expressed in insect cells to screen and confirm presence of human herpesvirus 8-specific antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2008 Aug;15(8):1259-64.
15. Sanjose SD, Mbisa G, Perez-Alvarez S *et al.* Geographic variation in the prevalence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and risk factors for transmission. *J Infect Dis* 2009 May 15;199(10):1449-56.
16. Brown EE, Whitby D, Vitale F *et al.* Correlates of human herpesvirus-8 DNA detection among adults in Italy without Kaposi sarcoma. *Int J Epidemiol* 2005 Oct;34(5):1110-7.
17. Mancuso R, Brambilla L, Agostini S *et al.* Intrafamilial transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and seronegative infection in family members of classic Kaposi's sarcoma patients. *J Gen Virol* 2011 Apr;92(Pt 4):744-51

18. Casper C, Krantz E, Selke S *et al.* Frequent and asymptomatic oropharyngeal shedding of human herpesvirus 8 among immunocompetent men. *J Infect Dis* 2007 Jan 1;195(1):30-6.
19. Johnston C, Orem J, Okuku F *et al.* Impact of HIV infection and Kaposi sarcoma on human herpesvirus-8 mucosal replication and dissemination in Uganda. *PLoS One* 2009;4(1):e4222.
20. Uldrick TS, Whitby D. Update on KSHV - Epidemiology, Kaposi sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi sarcoma. *Cancer Lett* 2011 Jun 28;305(2):150-62.
21. Hladik W, Dollard SC, Mermin J *et al.* Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 2006 Sep 28;355(13):1331-8.
22. Costache M, Ene AM, Simionescu O *et al.* Histopathological diagnosis of cutaneous vascular sarcomas. *Rom J Morphol Embryol* 2010;51(1):105-9.
23. Ganem D. KSHV and the pathogenesis of Kaposi sarcoma: listening to human biology and medicine. *J Clin Invest* 2010 Apr;120(4):939-49.
24. Bella SD, Nicola S, Brambilla L *et al.* Quantitative and functional defects of dendritic cells in classic Kaposi's sarcoma. *Clin Immunol* 2006 Jun;119(3):317-29.
25. Hu Sc, Ke CL, Lee CH *et al.* Dermoscopy of Kaposi's sarcoma: areas exhibiting the multicoloured 'rainbow pattern'. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 Oct;23(10):1128-32.
26. Pau CP, Lam LL, Spira TJ *et al.* Mapping and serodiagnostic application of a dominant epitope within the human herpesvirus 8 ORF 65-encoded protein. *J Clin Microbiol* 1998 Jun;36(6):1574-7.

27. Pantanowitz L, Dezube BJ. Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC Cancer* 2008 Jul 7;8:190.
28. Anderson LA, Lauria C, Romano N *et al.* Risk factors for classical Kaposi sarcoma in a population-based case-control study in Sicily. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Dec;17(12):3435-43.
29. North PE, Kincannon J. *Dermatology*. Elsevier Limited; 2008.
30. Guttman-Yassky E, Bar-Schana M, Yukelson A *et al.* Epidemiology of classic Kaposi's sarcoma in the Israeli Jewish population between 1960 and 1998. *Br J Cancer* 2003 Nov 3;89(9):1657-60.
31. Stratigos JD, Potouridou I, Katoulis AC *et al.* Classic Kaposi's sarcoma in Greece: a clinico-epidemiological profile. *Int J Dermatol* 1997 Oct;36(10):735-40.
32. Amodio E, Goedert JJ, Barozzi P *et al.* Differences in Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-specific and -nonspecific immune responses in classic Kaposi sarcoma cases and matched controls in Sicily. *Cancer Sci* 2011 Oct;102(10):1769-73.
33. Valenti RM, Amodio E, Nam J-M *et al.* Delayed-type hypersensitivity in classic Kaposi sarcoma patients and controls. *Br J Cancer* 2011 Feb 1;104(3):433-6.
34. Brown EE, Whitby D, Vitale F *et al.* Virologic, hematologic, and immunologic risk factors for classic Kaposi sarcoma. *Cancer* 2006 Nov 1;107(9):2282-90.
35. Travassos AR, da Costa JB, Uva L *et al.* Endemic african Kaposi's sarcoma - a description of the clinical features and therapeutic options in three patients. *Skin Cancer* 2010;25:109-116.

36. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y *et al.* Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the US National Transplant Database. *Transplantation* 2012 Nov 27;94(10):990-8.
37. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF *et al.* Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients: the transplant cancer match study. *JAMA* 2011 Nov 2;306(17):1891-901.
38. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Nourbala MH *et al.* Kaposi's sarcoma following living donor kidney transplantation: review of 7,939 recipients. *Int Urol Nephrol* 2009;41(3):679-85.
39. Donia AF, Mostafa A, Refaie H *et al.* Postkidney transplant malignancy in Egypt has a unique pattern: a three-decade experience. *Transplantation* 2008 Oct 27;86(8):1139-42.
40. Schneider E, Whitmore S, Glynn Mk *et al.* Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years - United States 2008. Centers for Disease Control and Prevention. December 5, 2008. Disponível em: <http://www.cdc.gov>
41. Manji KP, Amyr H, Maduhu IZ. Aggressive Kaposi's sarcoma in a 6-month-old African infant: case report and review of the literature. *Trop Med Int Health* 2000 Feb;5(2):85-7.
42. Pipkin S, Scheer S, Okeigwe I *et al.* The effect of HAART and calendar period on Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin lymphoma: results of a match between an AIDS and cancer registry. *AIDS* 2011 Feb 20;25(4):463-71.
43. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Satter E *et al.* Cutaneous malignancies among HIV-infected persons. *Arch Intern Med* 2009 Jun 22;169(12):1130-8

44. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Ganesan A *et al.* Is Kaposi's sarcoma occurring at higher CD4 counts over the course of the HIV epidemic? *AIDS* 2010 Nov 27;24(18):2881-3.
45. Mani D, Neil N, Israel R *et al.* A retrospective analysis of AIDS-associated Kaposi's sarcoma in patients with undetectable HIV viral loads and CD4 counts greater than 300 cells/mm³. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2009 Sep-Oct;8(5):279-85.
46. Martinez V, Calmes E, Gambotti L *et al.* Remission from Kaposi's sarcoma on HAART in associated with suppression of HIV replication and is independent of protease inhibitor therapy. *Br J Cancer* 2006 Apr 10;94(7):1000-6.
47. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C *et al.* Epidemiology, pathophysiology and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis* 2008 Nov 1;47(9):1209-15.
48. Maskew M, MacPhail P, Whitby D *et al.* Prevalence and predictors of Kaposi sarcoma herpesvirus seropositivity: a cross-sectional analysis of HIV-infected adults initiating ART in Johannesburg, South Africa. *Infect Agent Cancer* 2011 Nov 17;6:22.
49. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapy in Kaposi sarcoma. *BioDrugs* 2009;23(2):69-75.
50. Dittmer DP, Richards KL, Damania B. Treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-associated cancers. *Front Microbiol* 2012;3:141.
51. Duman S, Toz H, Asci G *et al.* Successful treatment of post-transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2002 May;17(5):892-6.

52. Einollahi B. Kaposi sarcoma after kidney transplantation. *Iran J Kidney Dis* Jul 2007;1:2-11.
53. Yaich S, Charfeddine K, Zaghdane S *et al.* Sirolimus for the treatment of Kaposi sarcoma after renal transplantation: a series of 10 cases. *Transplant Proc* 2012 Nov;44(9):2824-6.
54. Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupint N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013 Feb;68(2):313-31.
55. Yildiz F, Genc M, Akyurek S *et al.* Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma: comparison of 8 Gy *versus* 6 Gy. *J Natl Med Assoc* 2006 Jul;98(7):1136-9.
56. Martín-Carbonero L, Palacios R, Valencia E *et al.* Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Clin Infect Dis* 2008 Aug 1;47(3):410-7.
57. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B *et al.* Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* 2012 Apr 23;1(1):10.
58. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J *et al.* Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma: evidence for symptom palliation from chemotherapy. *Cancer* 2010 Aug 15;116(16):3969-77.
59. Ganesh T. Improved biochemical strategies for targeted delivery of taxoids. *Bioorg Med Chem* 2007 June 1;15(11):3597-3623.

60. Caccialanza N, Marca S, Piccinno R *et al.* Radiotherapy of classic and human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma: results in 1482 lesions. *J Eur Acad Venereol* 2008 Mar;22(3):297-302.
61. Kigula-Mugambe JB, Kavuma A. Epidemic and endemic Kaposi's sarcoma: a comparison of outcomes and survival after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005 Jul;76(1):59-62.
62. Jakob L, Metzler G, Chen KM *et al.* Non-AIDS associated Kaposi's sarcoma: clinical features and treatment outcome. *PLoS One* 2011 Apr 12;6(4):e18397.
63. Izquierdo JAA, García-Andrade CR, Gómez-Cornejo LP *et al.* Características del sarcoma de Kaposi. Estudio retrospectivo en un hospital de tercer nivel. *An Med Interna* 2003 Apr;20(4):170-4.
64. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis* 2011 Mar 15;52(6):780-7.
65. Hernandez MD, Sherman KE. HIV/HCV coinfection natural history and disease progression, a review of the most recent literature. *Curr Opin HIV AIDS* 2011 Nov;6(6):478-82.
66. World Health Organization. HIV/AIDS Fact Sheets [Internet]. [Local desconhecido]: HIV/AIDS Fact Sheets November 2012 [acesso em 27/01/2013]. Disponível em: <http://www.who.int>
67. World Health Organization. HIV/AIDS Topics [Internet]. [Local desconhecido]: HIV/AIDS Topics Injecting Drug Use [acesso em 27/01/2013]. Disponível em: <http://www.who.int>

68. Jaffe HW, De Stavola BL, Carpenter LM *et al.* Immune reconstitution and risk of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected adults. *AIDS* 2011 Jul 17;25(11):1395-403.
69. Gabarre J, Bossi P. HAART et modification de l'épidémiologie, du traitement et du pronostic des patients séropositifs pour le VIH atteints de maladie de Kaposi et de lymphome. *Bull Cancer* 2003 May;90(5):419-25.
70. Avilés-Salas A, Cornejo-Juárez P, Sobrevilla-Calvo PJ. Coexistencia de linfoma plasmablastico, sarcoma de Kaposi y enfermedad de Castleman en un paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chilena Infectol* 2011 Feb;28(1):76-80.
71. Pinto LW, Nunes EP. Simultaneous lymph node involvement by Castleman disease and Kaposi sarcoma. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011;33(1):73-6.
72. Mandal P, Krueger BE, Oldenburg D *et al.* A gammaherpesvirus cooperates with interferon-alpha/beta-induced IRF2 to halt viral replication, control, reactivation, and minimize host lethality. *PLoS Pathog* 2011 Nov;7(11):e1002371.
73. Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: is there still a role for interferon alfa? *Cytokine Growth Factor Rev* 2007 Oct-Dec;18(5-6):395-402.
74. Cottoni F, Masala MV, Pattaro C *et al.* Classic Kaposi sarcoma in northern Sardinia: a prospective epidemiologic overview (1977-2003) correlated with malaria prevalence (1934). *J Am Acad Dermatol* 2006 Dec;55(6):990-5. Epub 2006 Aug 14.
75. Seaberg EC, Wiley D, Martínez-Maza O *et al.* Cancer incidence in the multicenter AIDS cohort study before and during the HAART era: 1984 to 2007. *Cancer* 2010 Dec 1;116(23):5507-16.

76. El Amari EB, Toutous-Trellu L, Gayet-Ageron A *et al.* Predicting the evolution of Kaposi sarcoma, in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS* 2008 May 31;22(9):1019-28.